FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N° 540

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JEAN CANET

Ancien Externe des Hôpitaux
Assistant à la Faculté de Médecine de Paris
Né à Paris, le 31 mars 1903

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA VACCINATION DANS LES FIÈVRES EXANTHÉMATIQUES

Président : M. BRUMPT, *Professeur*

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD ST-GERMAIN, 93

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1934 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JEAN CANET

Ancien Externe des Hôpitaux
Assistant à la Faculté de Médecine de Paris
Né à Paris, le 31 mars 1908

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA VACCINATION DANS LES FIÈVRES EXANTHÉMATIQUES

Président : M. BRUMPT, *Professeur*

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, Boulevard St-Germain, 93

1934

LE DOYEN ..... G. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD. BEZANÇON. CARNOT. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO. GOSSET. GRÉGOIRE. LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE MULON. OLIVIER. VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II$_2$ — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Pyschiâtrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale
VELTER	Ophtalmologie
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI AUBERTIN BRULE CHIRAY DUVOIR HARVIER LIAN	Clinique médicale.	ECALLE GUÉNIOT LELORIER LÉVY-SOLAL METZGER	Clinique obstétricale.

MM.	
BASSET CADENAT HEITZ-BOYER MOCQUOT MOURE SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Avec ma grande affection.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur E. BRUMPT

Professeur à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX

INTRODUCTION

L'importance sans cesse croissante des fièvres exanthématiques, ou, d'une façon plus précise, suivant une dénomination définitivement adoptée, des rickettsioses, nous a déterminé à publier ces quelques notes.

Ces affections présentent toutes un certain nombre de caractères communs : ce sont des fièvres continues, d'une durée d'un ou deux septenaires, accompagnées d'un exanthème d'une importance variable, d'un état général sévère, de symptômes nerveux prédominants. Elles ont pour agent pathogène des *Rickettsia* qui rendent virulent le sang des malades. Toutes ces affections peuvent être reproduites expérimentalement chez les animaux de laboratoire. Enfin, elles sont transmises à l'homme par des arthropodes ; acariens ou insectes. Leur diagnostic peut souvent être établi par la réaction de Weil-Félix, généralement positive, quelquefois très fortement positive, à condition d'utiliser certaines souches de *Bacillus Proteus X 19*, produisant ou ne produisant pas d'indol, et de prélever le sang à examiner au cours de la convalescence.

Ces fièvres exanthématiques constituent un groupe, une famille de maladies très vaste. Les fièvres dont l'étiologie est actuellement connue sont : le typhus exanthématique et ses variétés étiologiques et géographiques, la fièvre fluviale du Japon, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, la fièvre boutonneuse, la fièvre par morsure de tiques. A côté de ces affections, il en existe d'autres dont les monographies restent très incomplètes et dont les affinités sont encore obscures : telles sont le typhus malais, rural et urbain, les typhus de l'Afrique tropicale et méridionale, de l'Australie, le typhus de Brill, le typhus des Indes, le typhus du Kenya.

Ces fièvres commencent à être bien étudiées en ce qui concerne la clinique et l'épidémiologie. Elles posent cependant à l'esprit du chercheur l'un des problèmes les plus ardus de la biologie : leur diversité extrême, leur multiplicité peuvent-elles se ramener à un seul type ? Est-il possible de concevoir dans les temps les plus reculés l'origine unique de ces manifestations si complexes ? Quels sont les liens qui existent entre les entités morbides constituant ce groupe ? Autant de questions non pas insolubles, mais extrêmement longues et difficiles à résoudre : c'est seulement à la lumière des plus récentes investigations expérimentales que l'ancienne confusion qui régnait parmi les maladies exanthématiques fait place chaque jour davantage, grâce à une systématisation rationnelle de ces expériences, à une classification satisfaisante.

La classification de ces maladies demandera encore de longues recherches sur les données fournies par leur évolution historique probable, l'interprétation de la phylogénèse de ces fièvres, leurs adaptations successives, etc.

Nous nous sommes attachés dans ce travail à montrer d'abord qu'elles furent et qu'elles sont actuellement les conceptions relatives aux recherches expérimentales touchant la protection de l'homme contre ces maladies. La vaccination contre les fièvres exanthématiques présente un double intérêt que nous essayerons de mettre en évidence :

Celui de donner au praticien un moyen efficace de lutter contre certains typhus particulièrement graves.

Celui de donner au chercheur un argument de plus pour la distinction ou le rapprochement de certaines de ces maladies : la recherche de l'immunité présentée par un animal de laboratoire, vacciné contre l'un de ces virus pour une ou plusieurs variétés de fièvres exanthématiques, est un temps capital de la distinction des différents germes. Les relations immunologiques expérimentales sont à la base de toute recherche sur les caractères communs pouvant faire penser à une même origine primitive chez différents typhus.

Après avoir ainsi tracé l'historique de la question, nous ajouterons une courte contribution personnelle, où nous relaterons quelques essais de vaccination entrepris au cours de l'année passée au laboratoire

de parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris, sur les indications de notre Maître, le professeur Brumpt.

Nous ne saurions terminer ce chapitre d'introduction sans exprimer toute notre gratitude à M. le Professeur Brumpt, non seulement pour les conseils qu'il nous prodigua au cours de ces quelques recherches expérimentales, les facilités qu'il nous accorda en nous permettant d'user du matériel de son laboratoire et de son exceptionnelle bibliothèque, mais aussi pour le bagage scientifique qu'il nous permit d'accumuler à ses côtés ; depuis deux ans, en effet, nous avons l'honneur de travailler comme assistant au laboratoire de recherches qu'il dirige à la Faculté de Médecine de Paris où nous l'avons aidé au cours de toutes les expériences qu'il effectua sur les rapports des diverses rickettsioses provoquées par les ixodidés. C'est sous son éminente autorité et grâce à la quotidienne et bienveillante patience qu'il apporta à nous diriger, que nous avons appris notre métier.

HISTORIQUE

I. — Premiers essais de vaccination dans les fièvres exanthématiques. Vaccination dans le Typhus classique.

Première étape : des origines a 1909.

Nous consacrerons donc quelques pages à une exposition rapide de l'historique de cette question. La première des maladies exanthématiques contre laquelle furent préconisés des moyens de défense est le typhus exanthématique. Remarquons en passant que ce mot de typhus, qui remonte à la plus haute antiquité, puisqu'on le rencontre déjà dans les écrits d'Hippocrate, engloba longtemps un certain nombre d'affections qui n'avaient pour tout rapport que la gravité de leur évolution, leur fièvre élevée accompagnée d'une éruption et des troubles du système nerveux. Cette confusion est particulièrement marquée pendant les guerres de l'Empire, où le mot de typhus se généralisa après avoir été à peu près abandonné pendant plusieurs siècles. Il nous est difficile de savoir la part exacte qui revenait à ce que nous appelons maintenant typhus exanthématique,

dans ce que les médecins des XVIII^e^ et XIX^e^ siècles nommaient typhus de guerre, typhus de paix, typhus famélique, typhus des prisons, encore que toutes ces dénominations puissent passer pour le premier essai de classification des maladies exanthématiques.

La confusion eut lieu surtout avec la fièvre typhoïde et les récurrentes. LOMBARD de Genève, en 1836, et surtout MURCHISON sont les premiers à isoler de ce groupe confus de maladies la fièvre thyphoïde.

GERHARDT, en 1837, confirme cette distinction que la découverte du bacille d'EBERTH, en 1880, rend définitive.

Quant à la distinction entre le typhus et la fièvre récurrente, elle est établie dès 1826 en Irlande. En 1843, ANDERSON d'Edimbourg la confirme et OBERMEIER de Berlin, en 1868, découvre le spirochète de la récurrente.

Les différentes fièvres exanthématiques, étudiées de plus près, constituent enfin des entités morbides particulières qui se distinguent encore presque exclusivement par la clinique. L'étude des rapports qui existent entre ces maladies si proches et dont on ignore souvent l'étiologie et le mode de transmission est à peine à ses débuts : elle va progresser désormais très rapidement, grâce à deux modes d'investigation d'un intérêt primordial : l'épreuve des immunités croisées, la réaction de WEIL-FÉLIX.

Dès 1908, RICKETTS et GOMEZ publient un travail dans lequel ces deux auteurs exposent en détail les faits très intéressants qu'ils ont observés relative-

ment à l'immunité des animaux, cobayes et singes, guéris d'une infection typique produite par l'agent de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. Ils remarquent que deux macaques, après guérison, sont réfractaires à une nouvelle inoculation de virus, neuf mois après l'inoculation infectante. De même chez les cobayes, ils répètent de nombreuses fois des expériences identiques. Une semblable inoculation négative a même pu prouver dans un cas qu'il y avait eu infection préalable (cobaye piqué par une larve provenant d'une tique infectée et ayant présenté 22 jours plus tard 4 jours de fièvre modérée ?). Ricketts et Gomez prétendent que cette réaction d'immunité est héréditaire ; ils en ont observé plusieurs cas chez le cobaye, même très longtemps après l'infection initiale.

Ils montrent le pouvoir protecteur du sang défibriné et du sérum des animaux simplement guéris ou hyperimmunisés : 0,1 à 0,4 centimètres cubes de sang protègent contre 1 centimètre cube de virus au 3e jour, soit 30 à 100 doses mortelles. L'immunité passive ainsi conférée dure plusieurs jours ; quand on injecte 1 centimètre cube, elle est encore notable au 20e jour ; elle existe encore au bout de 38 jours et disparaît vers le 45e. Pendant la période d'incubation, on peut encore prévenir la maladie à condition d'intervenir assez tôt : 2e ou 3e jour au plus tard. Curativement, le sang immun a une action assez faible qui ne se manifeste que lorsque l'intervention est précoce. Il rend cependant la maladie bénigne. En

mélangeant sang immun et virus en proportions convenables, on peut vacciner des cobayes qui produisent eux-mêmes des anti-corps et qui peuvent transmettre l'immunité acquise à leur descendance. Une forte réaction fébrile n'est pas nécessaire pour qu'il y ait une forte immunité.

Enfin, et ceci nous intéresse particulièrement, les auteurs songent à appliquer cette méthode à l'homme. Déjà leurs efforts sont dirigés vers une protection efficace contre la fièvre pourprée : par leurs soins, un cheval a pu être infecté avec ce virus. Cet animal ayant guéri, Ricketts et Gomez se proposent d'en retirer un sérum protecteur qui permettrra de traiter l'homme piqué par une tique dans les deux ou trois jours qui suivront. En janvier 1910, le professeur Cooley écrit à Ricketts pour lui demander s'il ne serait pas possible d'immuser, à l'aide d'un sérum, les travailleurs du laboratoire de Florence contre la fièvre tachetée. Mais Ricketts ne proposa pas l'emploi de son sérum de cheval, car ce sérum devait être administré plusieurs fois, toutes les 2 semaines, et Ricketts avait observé dans ces conditions des chocs anaphylactiques qui le décidèrent à renoncer à cette méthode.

Jusqu'en 1909, le seul traitement des malades atteints de typhus classique est une médication symptomatique accompagnant l'isolement du malade. L'ignorance de l'agent de transmission de cette maladie entraîne une absence presque complète de prophylaxie.

Deuxième étape : de 1909 a 1920.

De nombreux travaux firent faire de grands progrès à la question dans l'année 1909, au cours de laquelle Ch. Nicolle, Comte et Conseil décrivent le rôle du pou du corps dans la transmission du typhus exanthématique d'un singe à un autre, puis chez l'homme.

Ces travaux sont confirmés par Ricketts et Wilder en 1910 ; par Goldberger et Anderson en 1912, à Mexico, qui démontrent également le rôle du pou de la tête, et ensuite par tous les auteurs qui ont repris cette question.

Cette date de 1909 marque dans l'histoire des fièvres exanthématiques et de leur prophylaxie. Dès lors, la notion essentielle de l'agent de transmission permet d'entreprendre une lutte effective pour enrayer la propagation du typhus exanthématique ; toutefois la destruction des poux reste encore pendant longtemps la seule méthode prophylactique contre cette affection, sans qu'il soit question de l'emploi d'un sérum ou d'un vaccin.

Des essais de sérothérapie contre le typhus exanthématique avaient bien été tentés en 1893 par Raymond, mais n'avaient pas eu de suite.

Dès 1911 et 1912, Heimann et Moore publient les résultats de leurs recherches sur la sérothérapie contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. Ils s'efforcent de concentrer le sérum de Ricketts ; le nombre des cas dans lesquels il est employé est

trop faible pour qu'on puisse juger de son efficacité.

De son côté, Ch. Nicolle à Tunis, avec la collaboration de Conseil, puis de Blaizot, entreprend des recherches sur la sérothérapie du typhus exanthématique : il remarque qu'une immunité durable a indiscutablement lieu après la maladie, mais seulement si l'affection s'est montrée suffisamment sévère, ce que confirme l'observation que les typhus bénins de l'enfance ne laissent pas chez l'homme une immunité pour toute la vie.

Les premières recherches de l'Institut Pasteur de Tunis avaient montré que le sérum des malades convalescents est doué de propriétés préventives : l'emploi de ce sérum apparaissait comme une bonne méthode dont l'utilisation à Tunis, pour la protection du personnel, s'était révélée satisfaisante, mais qui n'en restait pas moins une méthode d'attente. Car, comme le dit Ch. Nicolle « demander la substance protectrice aux convalescents d'une maladie, est poser comme nécessité l'existence préalable de la maladie. La question qui se pose est de pouvoir reproduire et conserver par passages l'infection sur des animaux. Le cobaye constitue un matériel idéal pour la conservation du virus par passages ».

La reproduction de l'infection chez de gros animaux, de façon à recueillir leur sérum dans la période de convalescence tenta Ch. Nicolle, qui, en collaboration avec L. Blaizot, essaie alors une inoculation intraveineuse au cheval ou à l'âne, à 3 jours d'intervalle, d'un fin broyat de capsules surrénales

et de rate provenant de cobayes infectés par le typhus exanthématique. Les auteurs font jusqu'à 80 inoculations au cheval. Le sérum obtenu est doué de propriétés curatives et préventives très nettes vis-à-vis de l'infection expérimentale du singe et du cobaye.

L'inoculation, pratiquée sur 19 malades, les améliore dans de telles proportions que « de tels résultats dans le traitement d'une maladie aussi grave que le typhus, font bien augurer de la sérothérapie antiexanthématique ». Les auteurs recommandent de commencer le traitement le plus tôt possible et d'inoculer jusqu'à la défervescence 10 à 20 centimètres cubes par jour. Mais l'emploi du sérum d'homme ou d'animaux convalescents ne saurait assurer la défense contre le typhus que dans des conditions limitées : seule l'inoculation du virus lui-même apparaît comme susceptible de produire une immunité longue et réelle, sinon définitive.

Les essais d'atténuation du virus n'avaient rien donné. L'observation des animaux inoculés montrait que l'infection était d'autant plus intense que la quantité du produit virulent inoculé était plus considérable. Puis, la découverte du typhus inapparent du cobaye, transmissible par inoculation sous forme de typhus fébrile et laissant à sa suite une immunité ordinairement courte, venait bientôt donner l'exemple d'un type d'infection bénigne constituant l'idéal à réaliser. Or, l'infection inapparente du cobaye est due à l'insuffisance de la dose de virus

inoculée : on pouvait donc penser à la possibilité de vacciner l'homme en opérant prudemment, par doses progressives, graduées. A la vérité, depuis longtemps « la recherche de méthodes de vaccination préventive par inoculations successives, graduées, d'abord de très faibles doses (quelques milliers d'unités microbiennes) puis de quantités de plus en plus fortes de microbes vivants, hantait depuis longtemps Ch. Nicolle ». Elle l'avait amené à tenter la substitution de cultures vivantes, employées à doses minimes, aux procédés classiques de vaccination préventive par inoculation de microbes morts.

Des travaux antérieurs avaient déjà prouvé que, des divers éléments du sang séparés par centrifugation, le culot constitué par les globules rouges était dépourvu de virulence, la couche leucocytaire hautement virulente, et que le plasma surnageant montrait une virulence moyenne, faible ou douteuse, suivant que la centrifugation était poussée plus ou moins loin. On était donc porté à se servir de ce sérum en poussant assez loin la centrifugation. Cette action se montre complète avec le sérum prélevé chez les malades après la chute de la température, incomplète ou infidèle avec des sérums recueillis à une date plus tardive chez l'Homme ou chez le Chimpanzé. Le premier essai fut pratiqué en 1911 sur un des collaborateurs de Ch. Nicolle. Le sang virulent, provenant d'une ponction cardiaque effectuée chez un singe au 3e jour de son infection fébrile, citraté et centrifugé, est inoculé dans la veine du sujet. Cette inoculation n'est suivie d'aucun trouble.

Le même sérum est proposé comme traitement curatif du typhus.

Malgré cette orientation des recherches vers une sérothérapie préventive, la prophylaxie du typhus exanthématique, que la guerre contribue à rendre d'actualité, continue à comporter essentiellement l'extermination soigneuse des ecto-parsites des malades, la désinfection de tous les vêtements et locaux, l'isolement du malade et un certain nombre de soins d'hygiène générale sur lesquels nous croyons inutile d'insister ici. L'année 1915 voit paraître par exemple un grand nombre d'ouvrages exposant des méthodes diverses pour la destruction des poux qui ne sauraient rentrer dans le cadre de ces notes.

En Allemagne, Raubitschek prétend que l'emploi du sang de cheval normal, aux doses de 1 à 3 centimètres cubes, fait disparaître la fièvre dans le typhus, abrège sa durée, agit favorablement sur les symptômes et diminue la mortalité.

Aux États-Unis, Anderson (1915), utilisant les travaux de Brill, espère réaliser l'immunité contre le typhus par l'inoculation de la maladie de Brill.

Cependant, à Tunis, Ch. Nicolle poursuit dans les années 1914 et 1915 ses recherches expérimentales sur le typhus exanthématique et publie avec Ludovic Blaizot, en avril 1916 de nouvelles observations d'inoculation à l'homme de sérum virulent de singes ou de cobayes. Ces inoculations, pratiquées sous la peau à la dose de 0,25 à 1 centimètre cube, se sont montrées inoffensives. Un homme a été ino-

culé deux fois, un autre trois fois. Ce dernier, éprouvé dix jours après la dernière inoculation avec une dose effective de sang de cobaye infecté, n'a présenté aucun symptôme morbide, alors que réagissait le cobaye témoin. Les auteurs concluent qu'il y aurait lieu, en cas d'épidémie, d'employer sur une vaste échelle cette méthode. « Elle est la seule, disent-ils, dont on puisse à l'heure présente espérer un résultat en matière de vaccination préventive du typhus exanthématique. »

De son côté, Georges Blanc, en Serbie (1916), essaye comme vaccin l'émulsion d'organes virulents de cobayes stérilisée à 55° ou de sang humain chauffé à 55°, après que le sérum a été remplacé par de l'eau physiologique. Les essais sur le cobaye semblent indiquer la possibilité d'une vaccination dans ces conditions. Le même vaccin, utilisé curativement chez l'homme, paraît également avoir agi, car 4 soldats serbes ainsi traités ont guéri rapidement et ont fait une courte convalescence.

En 1916, se présente à Ch. Nicolle une première occasion d'appliquer sa méthode de vaccination préventive contre le typhus par doses minimes de virus sur des sujets exposés à la contagion. Les deux cobayes utilisés sont saignés au 2e jour de leur fièvre ; les malades, au nombre de 2, également étaient atteint d'un typhus grave au 8e et 10e jour. Le sang infectant fut recueilli aseptiquement et placé dans un endroit frais. Après quinze heures, on agite doucement de façon à mettre en suspension la couche leu-

cocytaire et microbienne et on centrifuge pendant 5 minutes. L'inoculation est pratiquée sous la peau du bras à la dose de 1/2 centimètre cube la première fois, de 2 centimètres cubes la deuxième. Aucun des trente sujets ainsi traités ne contracta le typhus ultérieurement. L'expérience confirmait l'innocuité du procédé : il y avait lieu de l'employer le cas échéant sur une plus grande échelle.

Entre temps, les Allemands poursuivent des inoculations de sang de convalescents et concluent à l'inefficacité du procédé.

En 1917, Olitsky constate que l'injection de virus typhique tué, chez un cobaye, ne le vaccine pas. L'auteur essaye cependant chez l'homme en s'appuyant sur les résultats obtenus par le vaccin antityphique. Ses résultats demeurent incertains.

La même année, Hilgermann et Arnoldi, s'appuyant sur le fait que *le Proteus X*-19 vit en symbiose avec le véritable agent du typhus, imagine un vaccin constitué par une culture sur gélose de *Proteus X*-19, chauffée une demi-heure à 60° et additionnée d'acide phénique à 5 %. Ce vaccin est susceptible d'être employé chez l'homme préventivement et curativement. Il semble que ce produit soit inoffensif, bien que les auteurs mettent en garde contre une injection intraveineuse déterminant un choc analogue au choc anaphylactique. Leurs conclusions restent incertaines, le nombre des essais étant trop faible.

En janvier 1918, Ch. Lebailly et H. Poirson ont

l'occasion de faire une seconde application de la méthode de l'Institut Pasteur de Tunis, utilisant les petites doses de virus sur la population d'un douar voisin d'Oùed Zargua. Le sang est prélevé sur deux malades atteints de typhus fébrile et placé au frais pendant 36 heures, pour séparer caillot et sérum. Le sérum est inoculé à raison de 1 centimètre cube par individu. Ce sérum est additionné, pour permettre son transport, d'une très faible dose d'acide phénique (1/4000). Les auteurs se déclarent satisfaits de ces essais.

De leur côté, Mollers et Woolf (1918) publient une relation intéressante dans laquelle ils exposent une méthode de vaccination contre le typhus exanthématique à l'aide de sang virulent de malades, défibriné et chauffé à 60° pendant une demi-heure. Ils pratiquent une injection de 2 centimètres cubes le premier jour, 2 centimètres cubes le quatrième jour, 4 centimètres cubes le 7e jour. Les auteurs ajoutent 0,2 % de formol avant de chauffer le sang ce qui n'altère en rien le pouvoir vaccinant. Ils remarquent que, sur le cobaye, les résultats sont médiocres lorsque l'inoculation virulente a lieu 10 jours après la dernière injection du vaccin et au contraire que les résultats sont bons si on laisse un intervalle de 20-30 jours entre les deux piqûres ; toutefois, sur l'homme, les résultats sont incertains. Les auteurs reconnaissent que l'immunité conférée par le vaccin n'est pas absolument sûre ; ils ont toutefois l'impression d'une influence favorable.

Dans ces travaux, nous voyons pour la première fois, apparaître la méthode d'atténuation systématique du virus par l'emploi de formol, dont nous verrons plus tard l'utilisation dans les travaux si remarquables de Spencer et Parker (1926-1930).

Cette même année 1918, une nouvelle technique fit son apparition avec de Rocha-Lima. Précédant les recherches de Weigl, de Rocha-Lima imagine d'inoculer à des cobayes le contenu de poux infectés sur un malade atteint de typhus exanthématique. Il injecte à chaque cobaye le contenu de 10 à 40 poux. A l'épreuve, les cobayes ne paraissent pas vaccinés, mais en répétant les injections vaccinantes deux fois à 5 jours d'intervalle, 3 fois en 7 à 8 jours, les cobayes éprouvés se montrent immuns, alors que les témoins présentent une courbe de température typique. De Rocha-Lima déclare que l'immunité par le sang et les organes de cobayes infectés est inférieure à celle conférée par de telles injections de contenu de poux. Il précise que la vaccination par cette méthode sur une grande échelle n'est pas à envisager, mais que cette technique peut être utilisée avec succès pour la sauvegarde de quelques personnes particulièrement exposées. De Rocha-Lima paraît ainsi se trouver dans la bonne voie en ce qui concerne la prévention du typhus et les retentissants travaux de Weigl, deux ans plus tard, confirmeront suffisamment sa façon de voir.

Au contraire, certains auteurs persistent à chercher d'un tout autre côté les moyens de prophylaxie

efficace contre cette infection. Ainsi, Otto et Rothacker utilisent, en 1919, un vaccin constitué par du sang prélevé à l'acmé ou au décours de la maladie et chauffé à 60° pendant une demi-heure. Par cette méthode, 750 personnes sont vaccinées à raison de 3 injections sous la peau à 3 jours d'intervalle : 1er jour, 2 centimètres cubes ; 4e jour, 2 centimètres cubes ; 7e jour, 4 centimètres cubes. Malgré la bénignité apparente du typhus chez les vaccinés et le fait que le vaccin est bien supporté, l'efficacité de la méthode est loin d'être prouvée.

A ces résultats s'opposent ceux d'Erich Martini qui, avec le vaccin sensibilisé d'après la méthode indiquée par de Rocha-Lima, obtient en 1919 de bons résultats. Malheureusement, son expérimentation demeure trop peu nombreuse.

En Autriche, Doerr et Schnabel (1919), obtiennent de mauvais résultats par l'emploi de virus tué chez des poux triturés et émulsionnés dans de l'eau physiologique à raison de 0 cc. 1, par pou. Ces auteurs estiment que, pour que l'immunité soit durable, un processus infectieux préalable est indispensable.

Cette même année, les travaux de Cantacuzène et de ses collaboraturs, utilisant le sérum antiexanthématique de Nicolle et Blaizot, montrent que la mortalité demeure identique après l'emploi de ce vaccin, mais qu'il y a eu guérison plus rapide des cas de moyenne intensité.

Troisième étape : de 1920 a la période actuelle.

L'année 1920 devait marquer, dans la prophylaxie des fièvres exanthématiques, une date particulièrement importante. En effet, l'histoire de ces affections qui, en 1909, avec la découverte de Nicolle était entrée dans une nouvelle phase, change une fois encore d'aspect.

Nous ne ferons que citer, pour être complet, les résultats nuls obtenus par Otto et Papamarku en mai 1920, dans leurs essais de prévention du typhus exanthématique par des moyens chimiques. L'emploi de produits tels que l'optoquine, la trypaflavine, le sublimé, le chlorhydrate de quinine, tant à titre préventif qu'à titre curatif, ne leur donna aucune satisfaction.

Nous signalerons rapidement également la troisième application de la méthode de Ch. Nicolle en Tunisie à l'occasion d'une épidémie de typhus importée par les réfugiés de l'armée Wrangel. Le personnel, cette fois encore, fut très sérieusement protégé par deux inoculations sous-cutanées d'un demi centimètre cube de sérum sanguin de cobayes saignés aux 2e et 4e jours de leurs fièvres. Les deux inoculations sont séparées par un intervalle de douze jours. Seize vaccinations furent ainsi pratiquées, portant à 51 le nombre des personnes inoculées en Tunisie avec de petites doses de sérum sanguin provenant soit d'hommes soit d'animaux infectés.

Nous arrivons enfin aux beaux travaux de Weigl. Celui-ci, à Lemberg (Pologne), malgré les médiocres résultats obtenus jusqu'alors avec du virus tué, s'appuyant sur ce fait que l'injection d'émulsion phéniquée d'intestin de poux, donc de virus tué, suffit pour faire apparaître l'immunité chez les les animaux de laboratoire, cherche à réaliser un vaccin en partant de poux infectés par voie rectale. Il remarque que la moindre trace de leucocytes du sang d'un malade atteint de typhus exanthématique à la période fébrile, est suffisante pour infecter des poux normaux avec des *Rickettsia prowazecki*. Il obtient le même résultat à partir de cobayes, eux-mêmes infectés avec du sang de malades, et établit que l'immunité acquise des cobayes n'est pas aussi constante que l'immunité humaine, en raison de fréquentes infections secondaires.

Pour fabriquer son vaccin, Weigl prélève aseptiquement l'intestin de poux contenant les *Rickettsia prowazecki* (dont le siège est intracellulaire), l'émulsionne et le dilue de façon à ce que chaque centimètre cube renferme 10 milliards de microbes. On fait 3 inoculations à quatre jours d'intervalle, respectivement de 1 centimètre cube, 1 centimètre cube et 2 centimètres cubes. Dès cette époque, Weigl publie une technique précise, devenue célèbre par la suite, sur la façon d'infecter les poux, de reconnaître leur infection par l'examen des déjections, de faire des coupes de l'intestin pour y rechercher les *Rickettsia* intracellulaires, les colorer, etc... enfin, sur le mode

d'infection des poux par voie anale à l'aide d'une pipette finement effilée à laquelle est adaptée une seringue. Dès les premiers essais de ce vaccin, des résultats satisfaissants vinrent confirmer la valeur des recherches de Weigl, qui, dès lors, s'efforça d'apporter des perfectionnements sur des points secondaires de sa méthode, tout en conservant la même ligne de recherche.

Vers cette époque, d'autres travaux furent entrepris au cours d'une épidémie de typhus par le personnel médical de la mission britannique auprès de l'armée Denikine. En 1921, Mitchell publie d'intéressantes observations concernant les méthodes de prophylaxie employées à cette occasion, en dehors de la classique méthode de l'épouillage. Des injections de sang furent essayées contre le typhus exanthématique dans les conditions suivantes : le liquide est prélevé sur un malade du 1er au 3e jour de son rash, c'est-à-dire du 5e au 7e jour de la maladie, et reçu dans un récipient stérile, puis défibriné ; au bout de 48 heures, on répartit le liquide surnageant en ampoules que l'on porte à 57° durant une heure. Le vaccin ainsi préparé est injecté trois fois à intervalle de 5 à 7 jours et aux doses de 1 à 5 centimètres cubes. Il ne s'ensuit aucune réaction notable. Les observations de Mitchell, qui portent sur une statistique relativement considérable (195 personnes), montrent que la méthode possède une certaine efficacité, bien que l'immunité semble dans ces conditions être de courte durée.

De son côté, Doerr, en 1921, publie une série d'expériences sur l'immunisation des animaux avec le virus tué provenant de poux et n'enregistre chez les cobayes que des résultats négatifs, qui s'opposent ainsi à ceux qu'avait obtenu de Rocha-Lima.

Cependant, Weigl poursuivait ses recherches et son collaborateur Rosenberger publia, en juin 1922, une technique complète de sa méthode de vaccination contre le typhus exanthématique. Il est facile de constater, dans cet exposé, l'influence prépondérante exercée par les travaux de de Rocha-Lima et les modifications apportées par Weigl, modifications dont nous avons remarqué plus haut toute l'importance.

Weigl et Rosenberger préparent, à l'Institut Polonais de Recherches sur le Typhus de Przemysl, avec les *Rickettsia prowazecki* cultivés dans le tube digestif des poux, un nouveau vaccin contre le typhus exanthématique. Malheureusement, les expériences projetées pour juger de l'efficacité de ce vaccin ne purent être entreprises à cette époque par la faute d'une épidémie de *Rickettsia rochalimae* qui contamina les élevages. Il était difficile de juger de la méthode sur le personnel déjà vacciné, celui-ci ayant été affecté aux soins de malades d'autres services que celui du typhus. Quant aux animaux vaccinés, un point important était obtenu du fait que deux singes résistèrent après la vaccination à l'inoculation d'épreuve dans des conditions telles que les témoins étaient sûrement infectés. C'était la preuve que le vaccin était efficace.

Néanmoins, les recherches de l'Institut Przemysl, après avoir établi le rôle pathogène des *Rickettsia prowazecki*, fixèrent la technique de la préparation du vaccin : pour isoler le virus on choisit des cas bien certains de typhus avec signes cliniques nets et réaction de Weil-Félix, présence de *Rickettsia* dans le sang. Sur 20 cas typiques, le dernier caractère existait toujours. On résoud la question du virus par deux procédés : 1° en fixant dans une cage 50 à 100 poux sur un malade au 1er stade, les *Rickettsia* apparaissent dans les matières fécales du pou au bout de 7 à 10 jours. Le pourcentage des poux infectés est de 46 %. 2° en recevant du sang dans son volume d'eau physiologique avec 1% de citrate de soude. On centrifuge 15 minutes dans les tubes spéciaux, on aspire à la pipette le liquide et la couche riche en leucocytes, on centrifuge doucement. Enfin, on injecte les leucocytes dans de tube digestif du pou. Ces poux sont nourris deux fois par jour dans une cage, fixés sur un convalescent de typhus. Les *Rickettsia* apparaissent dans les déjections des poux après 5 à 7 jours. Le pourcentage des poux infectés est de 90 %. On injecte par exemple des femelles et on prend autant de mâles comme témoins : ceux-ci n'ont jamais de *Rickettsia prowazecki.*

Les poux injectés meurent quelquefois d'intoxication, en 12 à 30 heures, quand l'émulsion est trop riche (5 milliards de germes par centimètres cube). Le plus souvent ils meurent au bout de 8 à 20 jours par la multiplication des *Rickettsia* dans leur or-

ganisme. Une bonne émulsion doit contenir environ 2 milliards de germes. Les poux injectés meurent alors au bout d'une semaine et contiennent à ce moment 100.000.000 de *Rickettsia* ; le chiffre de 110.000.000 n'est jamais dépassé. Rosenberger décrit en détail la technique de Weigl pour la numération des germes et pour l'injection de l'émulsion dans le tube digestif par l'anus sous le contrôle de la loupe binoculaire.

Pour préparer le vaccin, après s'être assuré que le pou est bien infecté de *Rickettsia prowazecki* à l'état pur, on le désinfecte superficiellement pendant trois minutes dans l'alcool à 70° et dans une solution faible de celloïdine ; on sèche sur papier filtre stérile, puis on dissèque les poux dans une goutte d'eau physiologique stérile et on coupe la partie postérieure de l'estomac avec les tubes de Malpighi et les glandes de l'intestin terminal. Les intestins ainsi préparés sont triturés avec de l'eau salée stérilisée dans un petit mortier spécial ; on ajoute peu à peu une petite quantité d'acide phénique à 0,5 % stérilisé, de façon à obtenir une suspension homogène. On vérifie au microscope, par deux préparations colorées, la pureté de cette suspension. Si la suspension est pure, on la transporte, à l'aide d'une pipette stérile, dans un second mortier spécial, de 1 centimètre de diamètre sur 6 centimètres de long. Dès que l'on a déposé dans ce mortier environ 100 intestins de poux à demi triturés, on achève de les broyer et on ajoute ensuite 1 centimètre

cube d'acide phénique à 0,5 % stérile. On mélange soigneusement et on centrifuge légèrement (30 tours par minute). On aspire le liquide clair, on le transporte dans une éprouvette stérile et on recommence la même opération avec ce qui reste, jusqu'à ce que les intestins broyés n'aient plus de valeur pratique, c'est-à-dire ne contiennent plus de *Rickettsia*, ce que l'on vérifie au microscope. Toutes ces opérations doivent être effectuées dans de parfaites conditions d'asepsie et le plus rapidement possible pour éviter les chances de contamination du liquide. Les extraits réunis forment le vaccin que l'on titre à environ 1 million de germes par centimètre cube. On injecte, pour vacciner, 0,5 centimètre cube, puis 1 centimètre cube, puis 2 centimètres cubes à 4 jours d'intervalle. Il n'existe généralement pas de réactions, quelquefois seulement une légère hyperthermie accompagnée d'un certain degré de rougeur locale.

Telles sont les conditions de la vaccination contre le typhus suivant Weigl. Désormais cette méthode est, pratiquement, celle à laquelle on a recours pour la vaccination contre le typhus. L'emploi de ce vaccin se généralise, l'institut polonais en adresse aux autres pays sous la forme de 3 ampoules accompagnées des instructions suivantes :

Il faut vacciner 3 fois, par voie sous-scutanée ; 1 centimètre cube chaque fois à intervalle de 3 à 6 jours. L'ampoule n° 1 représente la 1re dose ; l'ampoule n° 2 la deuxième ; l'ampoule n° 3 la troisième.

Les réactions, après la vaccination, sont semblables à celles de toutes les vaccinations bactériennes, c'est-à-dire se caractérisent par une rougeur plus ou moins forte et une zone d'hypersensibilité spontanée à l'endroit de l'injection, rarement accompagnées d'une faible réaction générale et d'une faible hyperthermie. Le vaccin forme un sédiment abondant, adhérent aux parois de l'ampoule. Il est nécessaire de secouer l'ampoule avant l'usage pour obtenir une émulsion absolument homogène ; au besoin aspirer avec la seringue ce sédiment et le refouler ensuite de l'ampoule. Toute manipulation intéressant le vaccin doit bien entendu être faite dans de parfaites conditions d'aseptie, avec un matériel stérile. Les ampoules de vaccin doivent être conservées dans un endroit frais, ou mieux dans une glacière, en station verticale, le col tourné vers le haut, pour que le sédiment ne se rassemble pas dans le col de l'ampoule. Une telle ampoule peut servir à la vaccination 2 et 3 ans après sa fabrication.

Ces travaux de Weigl marquent donc une date particulièrement importante dans l'histoire du typhus exanthématique. La première étape, c'est Ch. Nicolle montrant le rôle du pou ; la seconde, c'est da Rocha-Lima montrant la présence de *Rickettsia prowazecki* dans la couche épithéliale de la muqueuse intestinale du pou ; la troisième, c'est Weigl démontrant la possibilité d'entretenir le virus du typhus chez le pou sans passer par l'homme, par l'inoculation directe du matériel infectieux dans le rectum du pou.

Dès lors, l'étude du typhus exanthématique est singulièrement avancée et celle de la vaccination contenue dans des limites précises. On peut dire que, désormais, deux méthodes de vaccination ont fait leurs preuves, que leurs auteurs respectifs s'efforcent de perfectionner encore :

a) *La méthode de Nicolle* : consistant à conférer une immunité en pratiquant une série d'inoculation de sérums virulents, prélevés soit chez des malades, soit chez des animaux. C'est *la méthode d'administration progressivement croissante de virus vivant* qui rend l'organisme, après quelques inoculations, réfractaire à la contagion naturelle comme à l'inoculation expérimentale.

b) *La méthode de Weigl* : à partir du virus tué. Elle a, entre autres avantages, celui de supprimer le danger d'occasionner une infection typhique dans un organisme plus réceptif. L'agent pathogène du typhus exanthématique ne se développant pratiquement sur aucun milieu de culture artificiel, il devient nécessaire d'utiliser la culture naturelle telle qu'elle existe chez les poux infectés. De nombreux essais, ayant établi depuis déjà longtemps que le virus n'existe pas en quantité suffisante dans les tissus des organismes infectés pour que la macération de leurs organes puisse être utilisée comme vaccin après stérilisation, Weigl propose d'employer la macération de l'intestin du pou, dans les cellules

épithéliales duquel l'agent du typhus se développe avec une remarquable abondance. Nous avons vu comment Weigl utilise à cet effet, soit du sang infectant, soit la macération de poux infectés. L'inoculation détermine en effet une infection si intense des cellules de l'intestin du pou que celles-ci se rompent et libèrent dans la cavité digestive une véritable culture de *Rickettsia*.

Telles sont, au bout de vingt ans de recherches, les 2 méthodes qui restent en présence dans la prophylaxie efficace du typhus exanthématique. De 1920 à la période actuelle, tous les travaux présentant un intérêt réel et toutes les tentatives pratiques de vaccination se rattachent presque exclusivement à l'une ou à l'autre de ces méthodes. Tels nous apparaissent les travaux de Weill et Breinl en 1924 qui, étudiant le virus contenu dans les poux, emploient chez le lapin la méthode de Weigl et confirment sa valeur par les succès obtenus avec le virus tué, l'émulsion phéniquée.

A Athènes, en 1924, Blanc et Caminopetros publient les résultats de vaccinations dont nous avons déjà cité les premières relations. Leur technique est proche de celle de Ch. Nicolle et leurs résultats satisfaisants. Ce dernier, de son côté, cherchait à supprimer l'inconvénient de sa méthode, dû au fait qu'elle comportait comme virus un produit dont l'activité était variable, non dosable. C'est avec la collaboration d'Hélène Sparrow que fut entreprise à Tunis la substitution de la substance cérébrale

au sérum sanguin, grâce à la pratique qu'Hélène Sparrow avait d'une technique d'emploi du cerveau et de titrage de sa virulence. Cette technique se résume à ceci :

« Le cobaye à utiliser est sacrifié pendant la période infectieuse, de préférence au 2e et 4e jour de la fièvre. Il semble que, pendant cette période, la virulence du cerveau reste sensiblement la même. On laisse s'écouler un quart d'heure après la mort, avant de pratiquer l'extraction de l'organe, afin de permettre au sang de se coaguler et pour éviter les hémorragies. L'animal attaché, sa peau enlevée, on arrose la voûte du crâne de teinture d'iode. On attend que celle-ci sèche. Avec des ciseaux courbes stériles on pratique l'ouverture de la boîte cranienne selon une ligne circulaire qui suit la base de cette cavité. La voûte enlevée, les méninges ouvertes, on prélève l'encéphale tout entier après section du bulbe. L'organe est porté dans un tube large et court, à fond arrondi, de verre épais (type des tubes à centrifugation), et stérilisé en même temps qu'un agitateur de verre. On broie finement le cerveau dans ce tube avec l'agitateur, sans addition de liquide, jusqu'à ce que l'organe ait été complètement broyé. Ensuite, avec une pipette graduée, on ajoute lentement, goutte à goutte, et en continuant à bien agiter, 9 centimètres cubes d'eau physiologique stérile. On obtient ainsi une masse fluide homogène à laquelle on attribue pour la commodité un volume de 10 centimètres cubes (en réalité le poids du cerveau d'un cobaye adulte moyen est d'environ 3 gr. 50 et cette masse broyée dans 9 centimètres cubes de liquide fait plus de 10 centimètres cubes). Peu importe une erreur minime, l'essentiel est d'opérer toujours de la même façon. On filtre la masse fluide sur une toile métallique fine surmontant un entonnoir engagé dans un verre à pied, le tout stérilisé au préalable. Si le broyage a été bien fait, aucune particule solide

ne doit demeurer sur le tamis. On admet qu'un centimètre cube de la masse fluide filtrée représente 1/10 de cerveau. C'est la dose ordinaire de virus qu'on emploie (ou bien une dose moitié moindre) quand on veut conserver le virus par passages intra-péritonéaux sur cobayes. Pour obtenir les suspensions plus étendues qui constitueront les doses vaccinales, on ajoute 1 centimètre cube de la suspension première, 9 centimètres cubes d'eau physiologique et, de ce mélange bien agité, on prélève 1 centimètre cube qu'on étend encore de 9 centimètres cubes d'eau physiologique. On obtient ainsi une suspension dont 1 centimètre cube représente 1/1000 de cerveau. Avec cette suspension on peut préparer les dilutions utiles.

Le réactif de la virulence est le cobaye, chez lequel l'inoculation doit être pratiquée par voie intrapéritonéale. On reconnaît ainsi, avec le maximum de précision que l'on peut apporter en biologie, que la dose de 1/5000 de cerveau est bien à la limite de l'effet virulent. A dose égale, par voie sous-cutanée, jamais les cobayes ne témoignent d'aucune fièvre. »

Ces derniers détails montrent chez les auteurs le souci de trouver la meilleure voie d'introduction du vaccin. Les premiers essais de vaccination préventive de l'homme avec de petites doses de cerveau de cobaye aboutirent à un échec complet. Sans se décourager, les auteurs recommencèrent leurs tentatives en apportant certaines modifications à la technique. Ils procèdent cette fois par inoculation de doses très petites de virus en série de 6, puis de 4 inoculations quotidiennes ; chaque série est séparée de la suivante par un intervalle d'au moins quatre semaines. « Un intervalle de plusieurs semaines nous paraît indispensable entre chaque série d'ino-

culation », écrit Charles Nicolle « il importe, en effet, que le sujet que l'on soumet à une nouvelle série d'injections virulentes ait passé la limite la plus éloignée à laquelle un typhus retardé, même inapparent, puisse se déclarer. Ce délai lui permet, en outre, d'avoir acquis l'immunité que lui ont conféré les inoculations déjà subies. » Les premières inoculations de chaque série étaient pratiquées avec un virus conservé, après dilution au titre voulu, pendant 24 heures à la glacière. Les inoculations d'épreuve démontrèrent que deux sujets ainsi traités étaient bien immunisés. Quant aux cobayes ainsi vaccinés, ils sont également complètement immunisés. Et les auteurs de ces essais concluent en disant : « Sous réserve de ces précautions, la vaccination préventive de l'homme contre le typhus par inoculation de virus nous paraît devoir entrer dès à présent (1927) en pratique. Le temps un peu long qu'elle demande ne doit pas être un obstacle à son application ».

En 1930, Weigl publie un important mémoire qui, en quelque sorte, résume la position de la question à cette date. Weigl rappelle les différentes méthodes de vaccination des animaux et de l'homme préconisées par différents auteurs en se servant de cultures diverses, de sang et d'organes de sujets ou d'animaux infectés et l'impossibilité d'obtenir un virus atténué par passages sur les animaux vertébrés, mammifères divers et oiseaux, ainsi d'ailleurs que sur les poux eux-mêmes. Pour Weigl, les cultures

obtenues ne sont en réalité que de faux germes de typhus qui donnent une infection dans laquelle le sang des animaux inoculés ne présente pas la propriété d'agglutiner les émulsions de *Rickettsia prowasecki* et est incapable également d'infecter des poux neufs. Et Weigl, à juste raison, établit la supériorité de sa méthode qui a, dans maints endroits, fait définitivement ses preuves.

Grâce à une organisation particulière de travail, l'Institut de Lwow est susceptible d'infecter artificiellement mille poux neufs par jour. Les virus sont ainsi conservés systématiquement depuis 6 ou 7 ans et certains virus à cette époque en sont à leur 221e et 275e passage sur poux : ils demeurent aussi pathogènes pour le cobaye qu'au premier passage. En se servant de ce virus, on obtient 100 % de succès ; le sang de certains malades est capable de fournir un pourcentage identique. Un calcul simple, basé sur ce fait qu'un centimètre cube de sang d'un tel sujet suffit pour inoculer 900 poux, permet à Weigl de considérer que le sang infectant de l'homme renferme au moins un millier de *Rickettsia* par centimètre cube. En quelques jours, l'intestin d'un gros pou femelle, inoculé par la voie anale, peut renfermer de 10 à 100 millions de germes pouvant être utilisés pour la fabrication d'un vaccin efficace.

Dans cet ouvrage, Weigl confirme ses premières publications relatives à l'emploi du vaccin et ajoute quelques détails : il conseille définitivement, pour un adulte, 3 inoculations sous-cutanées, espacées

de 3 à 6 jours avec des doses progressives de germes contenus dans 25, 50 et enfin 100 intestins de poux, soit respectivement, pour les 3 vaccinations, 1.250, 2.500, 5.000 millions de *Rickettsia*. Ces inoculations sont aussi bien supportées que les vaccins antityphoïdiques. Les réactions fébriles ne s'observent qu'après l'injection de plus de 200 intestins de poux. Les résultats sont excellents chez les animaux de laboratoire qui, éprouvés ensuite avec des virus forts, ne présentent que rarement des affections inapparentes et jamais de fièvre ; ils le sont également pour l'homme, à en juger par la protection observée chez plusieurs centaines de personnes vaccinées depuis le début des essais, sujets vivants en milieux infectés, soit à l'hôpital soit au laboratoire, où des sujets non vaccinés contractent bien souvent le typhus exanthématique.

L'incontestable efficacité de la méthode de Weigl, l'initiation des médecins à l'emploi des ampoules, contribuèrent à généraliser cette vaccination. Cependant, la préparation du vaccin, ainsi que nous venons de le voir, est longue et très délicate. Aussi d'autres auteurs ont-ils pensé à modifier le procédé pour le rendre plus simple et plus économique. Les travaux de Zinsser et Castaneda apparaissent comme tels. Ils nous donnent, en outre, l'occasion de voir ce qui a été tenté pour la prophylaxie d'une fièvre exanthématique autre que le typhus classique. Leurs recherches sont dirigées, en effet, en grande partie contre le typhus mexicain.

Les recherches de Zinsser et Castaneda se présentent comme une application pratique des travaux de Mooser sur la périorchite des cobayes infectés par le virus mexicain. De 1928 à 1930, Mooser signale l'importance des lésions scrotales des cobayes pour la distinction du typhus mexicain endémique et de celui de l'Ancien Monde. Il montre les lésions constantes de périorchite. Il réussit également à infecter des poux suivant la méthode de Weigl et montre que la tunique vaginale du cobaye, infecté par le virus mexicain, contient infiniment plus de virus que les autres tissus. Quelle que soit l'origine du produit inoculé, poux, sang ou organes de cobayes ou de singes, la localisation se fait toujours autour du testicule, ce qui oppose donc ce typhus très nettement à celui de l'Ancien Monde, où l'organe infecté, ainsi que l'ont montré Ch. Nicolle et Blaizot, est toujours le cerveau.

S'inspirant de ces travaux, Zinsser et Castaneda ont eu l'idée, en 1930, d'utiliser comme vaccin préventif la source de virus formée par l'exsudat de la tunique vaginale. Le produit de lavage de cette séreuse donne chez le cobaye, ainsi que l'a également montré Mooser, un liquide riche en *Rickettsia* et hautement virulent. Zinsser et Castaneda le stérilisent par l'addition de formol : il s'agit donc ici encore de vaccin tué. Ce vaccin a été utilisé pour immuniser les cobayes et ces auteurs le préconisent pour la prévention de l'homme en milieu épidémique. Il est en usage depuis 1932 au Mexique et

fait partie des moyens usuels, que l'Administration Sanitaire de ce pays dresse systématiquement contre le typhus mexicain. Cette lutte, d'ailleurs remarquablement organisée, comprend, en dehors de la propagande et des moyens prophylactiques communs à toutes les maladies exanthématiques, la distribution gratuite dans tous les bureaux de vaccination et aux centres d'hygiène, des ampoules de vaccins à toutes les personnes qui en font la demande, ainsi qu'aux médecins qui désirent l'utiliser. Les Unités Sanitaires Coopératives et les Brigades Épidémiologiques l'emploient constamment : les unes dans leur circonscription, les autres au cours de leurs randonnées. Il est difficile de peser exactement la part qui revient au vaccin dans le résultat final. Son efficacité n'est pas douteuse et le vaccin entre certainement pour une grande part dans la diminution de la mortalité par le typhus au Mexique. Cette affection grave, il n'y a pas encore très longtemps était l'une des maladies qui, dans cette contrée de l'Amérique centrale, faisait chaque année le plus de victimes : elle a régressé dans de remarquables proportions.

Ils espèrent que, étant donné l'emploi que Weigl fait de son vaccin, constitué par une suspension dans l'eau phéniquée du produit de broyage des intestins de poux infectés, on pourra bientôt obtenir, grâce à leur méthode, une source de vaccin plus facilement réalisable, puisque la culture sur milieu artificiel apparaît, ainsi que nous l'avons déjà dit, comme pratiquement irréalisable. Ces deux auteurs, en

mars 1931, remarquent que trois injections successives de l'extrait de la tunique vaginale de cobayes contenant des *Rickettsia* et traité pendant 24 à 48 heures avec du formol à 0,2 %, suffisent pour vacciner le cobaye vis-à-vis du virus typhique. En avril 1931, ils préparent leur vaccin de la façon suivante : ils recueillent l'exsudat péritonéal formé chez les cobayes soumis à une avitaminose expérimentale et inoculés ensuite avec une suspension de *Rickettsia* contenue dans la tunique vaginale des testicules des cobayes infectés avec le virus mexicain. Cette exsudat, riche en *Rickettsia*, est versé dans de l'eau physiologique, lavé par plusieurs centrifugations successives et additionné de formol. Trois inoculations successives de ce vaccin tué par le formol, dans le péritoine des cobayes, rend ces animaux absolument réfractaires à l'inoculation ultérieure de virus actif. Chaque inoculation de vaccin est suivie d'une élévation de température : il y a donc lieu de supposer que ce vaccin est légèrement toxique pour le cobaye.

Quelques mois plus tard, Zinsser et Castaneda ont perfectionné leur méthode : un rat blanc reçoit sous la peau 2 cm³ 1/2 d'un mélange de benzol et d'huile d'olive, ceci afin de diminuer le nombre des leucocytes dans le sang. Trois jours après, on lui injecte dans le péritoine de l'extrait de la tunique vaginale d'un cobaye inoculé auparavant avec du vaccin de typhus mexicain. Lorsque, 3 à 5 jours après, on saigne le rat, on trouve, dans la couche

pariétale du péritoine, un nombre considérable de *Rickettsia*. Dès lors, pour obtenir du vaccin, on lave la cavité péritonéale du rat infecté avec 15 centimètres cubes d'une solution de formol et on ajoute du formol à l'émulsion de la tunique vaginale. Deux ou trois injections de ce produit protègent l'animal contre une dose de virus mexicain mortelle pour les témoins, et l'immunisent partiellement vis-à-vis d'une dose plus considérable de ce virus. Il est à noter que ce vaccin mexicain n'immunise pas les cobayes contre la souche européenne de Breinl, alors que l'étude sérologique comparée de la souche européenne de typhus, obtenue des poux infectés par la méthode de Weigl et de la souche mexicaine de typhus obtenue des rats infectés et soumis à l'action des rayons X, a montré que ces deux virus se comportent d'une façon identique au point de vue de leur agglutinabilité par le sérum de cobaye convalescent de l'une ou de l'autre infection, par le sérum humain convalescent et par le sérum des lapins immunisés avec le vaccin de Weigl.

Enfin, en 1932 et 1933, Zinsser et Castaneda pratiquent des inoculations sous-cutanées chez un cheval ; 19 injections de vaccin donnent au sérum de cet animal, les propriétés suivantes : mélangé avec du virus mexicain, il protège les animaux contre l'infection ; il est également actif si on l'injecte une semaine avant la dose de virus ou 24 à 72 heures après l'inoculation de cette dose infectieuse. En outre, ce sérum agglutine seulement partiellement

les *Rickettsia* de la souche européenne et ne protège que faiblement les animaux contre l'inoculation de doses virulentes de souches européennes. Il est difficile de dire pourquoi cette action est incomplète vis-à-vis du virus européen qui est si voisin du virus mexicain.

Deux autres auteurs, Paroda et Varela, ont publié en 1932 les résultats suivants, concernant la vaccination contre le typhus exanthématique d'après la méthode de Zinsser et Castaneda : des rats mâles de 120 à 150 grammes reçoivent sous la peau 2 centimètres cubes d'un mélange à parties égales de benzol et d'huile d'olive. 48 heures après, ils reçoivent 2 centimètres cubes de virus typhique dilué au 1/10, provenant de la tunique vaginale d'une orchite typhique, puis ils sont gardés dans une pièce rafraîchie au-dessous de 5°. Au bout de 4 à 5 jours, les animaux sont sacrifiés, leur péritoine est lavé avec 20 centimètres cubes d'eau physiologique additionnée de 2 % de formol du commerce et la tunique vaginale de leurs testicules est triturée dans ce liquide de lavage. Ce vaccin protège 50 % des animaux inoculés avec des doses très fortes de virus typhique. C'est sans inconvénient que plusieurs centaines de personnes ont été vaccinées ainsi. Malheureusement les résultats sont restés très imprécis.

D'autre part, Mooser et Sparrow, en 1933, puis Bruynoghe et Jadin, la même année, au laboratoire de bactériologie de Louvain, ont fait

de sérieux essais, dans lesquels l'exsudat vaginal, stérilisé suivant la méthode Zinsser-Castaneda, n'a pas conféré d'immunité. Ces auteurs sont tout à fait formels à conclure à l'impossibilité de considérer ce vaccin comme susceptible de remplacer le vaccin de Weigl, dont la préparation est certes longue et difficile, mais dont l'efficacité, ainsi que nous l'avons déjà signalé, est réelle. Elle est telle que Bruynoghe et Jadin n'ont obtenu, avec des doses appropriées et des inoculations répétées chez les animaux injectés avec une dose infestante certaine de virus, aucune espèce de réaction, pas même d'infection inapparente.

De son côté, Sanchez Casco (1932), au Mexique, a montré qu'expérimentalement le vaccin de Zinsser et Castaneda se montrait incapable de protéger le cobaye contre le typhus classique. Il ne peut donc donner à l'homme qu'une immunité limitée envers le typhus murin, le moins pathogène des typhus ; et encore cette immunité n'est-elle pas absolue. Casco, après avoir vacciné 12 sujets, les a éprouvés avec deux gouttes d'une dilution de vaginale à 1/500 : 3 ont présenté un typhus malgré que la dose virulente ait été faible et que, sur 3 témoins non vaccinés, et inoculés avec cette même dose, deux seulement aient contracté le typhus.

Telles sont les principales méthodes de vaccination contre le typhus classique. Ce qui ressort de cette étude, c'est la supériorité de la méthode de Weigl.

Quel que soit l'intérêt des recherches des autres auteurs, celles de Weigl dominent l'histoire contemporaine de la vaccination dans les fièvres exanthématiques.

Il ne faut guère compter sur les travaux de Dyer et de ses collaborateurs (1932), pour contredire cette affirmation. Les expériences de ces auteurs sont à considérer à part dans la question de la vaccination. Elles apparaissent, en effet, comme une application des travaux de Spencer et Parker sur la vaccination contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. On verra plus loin que ces auteurs utilisent pour leur vaccin des tiques infectées et broyées. Par analogie, Dyer eut l'idée de se servir de puces (*Xenopsylla cheopis*), nourries sur des rats blancs atteints de typhus endémique expérimental, pour obtenir un vaccin contre cette infection. L'émulsion dans l'eau salée de ces puces est additionnée de 14 % d'acide phénique et centrifugée au bout de 5 jours de repos. Le liquide surnageant est inoculé à des cobayes à la dose de 1 centimètre cube. Au bout de 2 à 3 semaines, les animaux éprouvés ne se montrent pas immunisés. Par contre, un certain nombre d'autres, conservés deux et trois mois, ne contractent pas au bout de ce temps l'infection par inoculation de virus. Il est possible, disent les auteurs, d'obtenir une immunité plus marquée en employant des puces plus fortement infectantes. Il y a peut-être là les prémices d'une nouvelle méthode de vaccination. Les beaux succès de Spencer et Parker, avec cette

technique, contre la fièvre pourprée permettent certains espoirs.

Il n'en est pas moins vrai que la vaccination, suivant les principes de Weigl conserve une incontestable valeur que viennent confirmer un certain nombre de travaux. C'est ainsi que Tchang et Cajdos, employant en Chine, depuis quelques années, le vaccin de Weigl, publient, au début de 1933, les résultats obtenus dans la prophylaxie d'un typhus qui serait, par son action sur le cobaye, intermédiaire entre le virus européen et le virus mexicain. Il ne diffère pas immunologiquement du type chinois. Les auteurs se montrent très satisfaits de l'emploi de ce vaccin.

Enfin, Ch. Nicolle et H. Sparrow, rappelant la méthode Weigl, déclarent que ses preuves ne sont plus à faire et citent, avec les résultats précédents de Tchang et Cajdos, leurs propres essais sur l'action de ce vaccin portant sur 5 cobayes, 1 singe et du point de vue humain sur 4 enfants. Leur conclusion est celle-ci : ils conseillent son emploi dans tous les cas et remarquent que son action est efficace, non seulement contre le typhus exanthématique, mais également contre le typhus murin dont il est si difficile de protéger les chercheurs de laboratoire particulièrement exposés à cette contagion facile.

Toutefois, cette efficacité du vaccin de Weigl ne saurait mettre un terme au problème de la vaccination contre le typhus exanthématique. Récemment en effet, les partisans du vaccin vivant, en l'occu-

rence Georges Blanc, Noury, Baltazar et Barnéoud, ont présenté de sérieuses objections à l'emploi du vaccin de Weigl, suivies de la description d'une nouvelle méthode de vaccination des plus intéressantes. Le vaccin de Weigl, disent-ils, est très difficile à préparer ; son prix de revient très élevé limite son emploi à un petit nombre de personnes.

De plus, quoique son efficacité paraisse démontrée, tant par les expériences sur les animaux que par les expériences faites sur l'homme et les statistiques établies sur les vaccinés, cette efficacité n'est pas absolue. En Pologne, parmi les 2.794 personnes vaccinées par la méthode de Weigl, 9 ont contracté le typhus après une injection, 9 autres après deux injections et 14 après trois injections.

C'est alors que Blanc et ses collaborateurs poursuivent une série d'expériences en vue de réaliser un vaccin vivant, en tenant compte des essais tentés par Ch. Nicolle dans cette voie quelques années auparavant, ainsi que nous l'avons vu. Pour être sans danger, cette méthode doit être progressive et les inoculations pratiquées à intervalles très longs. Dans une expérience de cet ordre, en 1927, Ch. Nicolle avait espacé 14 inoculations, du 1er juillet au 25 octobre. De ces expériences, Blanc et ses élèves concluent qu'il est possible de vacciner fortement l'homme contre le typhus avec un vaccin vivant, à la seule condition de trouver une méthode permettant d'appliquer pratiquement et largement

cette vaccination. Le problème à résoudre est donc d'obtenir un tel vaccin avec la certitude que son emploi ne peut être dangereux ni pour l'individu vacciné, ni pour la collectivité en créant des porteurs de germes susceptibles d'infecter les poux. Dans ce but, Blanc et ses collaborateurs utilisent un virus de caractère constamment bénin, isolé des rats de Casablanca. Ils emploient, pour atténuer le virus murin, la méthode qui leur avait préalablement donné de bons résultats dans les essais d'atténuation du virus de la dengue, c'est-à-dire en mettant le virus en contact avec la bile de bœuf chauffée 15 minutes à 120° à l'autoclave et filtrée sur papier Chardin. Le filtrat réparti en ampoules est stérilisé par chauffage à 110° pendant 15 minutes.

La série des expériences entreprises aboutit aux conclusions suivantes : le virus du typhus murin isolé des rats de Casablanca reste, après 14 mois de conservation par passages sur cobayes, aussi peu pathogène pour l'homme qu'au début de son isolement. On peut diluer jusqu'au 1/1000 le produit virulent obtenu par broyage de la rate et des vaginales de cobayes infectés par typhus murin et on peut obtenir avec cette dilution biliée un vaccin efficace. Dans la pratique, on peut vacciner un millier d'individus avec le vaccin fourni par un seul cobaye. La filtration sur papier du virus typhique ne donne pas davantage de résultats et au contraire diminue la virulence. Une telle vaccination faite avec le virus murin de Casablanca confère l'immunité contre le

typhus classique et le typhus murin de Toulon et ne comporte aucun danger. La vaccination ne crée pas de porteurs de germes : le sang des vaccinés ne peut, dans les conditions naturelles, infecter les poux.

Cette méthode apparaît donc comme essentiellement efficace et simple ; peut-être est-elle appelée à détrôner la méthode de Weigl ; toutefois il nous faut attendre de plus amples confirmations pour être absolument fixés à ce sujet.

En terminant ce chapitre, nous citerons encore de très intéressants essais de Ch. Nicolle et de S. Laigret, qui, en 1933, sont parvenu à étendre le pouvoir immunisant de certains virus exanthématiques par l'association de deux virus d'origine différente. Il s'agit de cobayes ayant reçus 12 fois une inoculation de virus de typhus classique, 10 fois de typhus murins. Ces cobayes, inoculés ensuite avec le virus de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, n'ont pas présenté d'immunité : 1 seul sur 22 a résisté. Mais, sur 3 singes ayant reçu des inoculations analogues, 2 ont présenté une immunité complète vis-à-vis du virus de la fièvre pourprée. « Il semble, disent les auteurs, légitime de conclure de cette constatation que l'inoculation successive de virus typhiques d'origine différente étend la propriété antigénique préventive de ces virus et la rend active vis-à-vis d'un virus exanthématique, éloigné de chacun d'eux par la nature de son antigène préventif ».

Il y a peut être là une conception nouvelle dont l'application est susceptible de rendre de grands

services dans la prophylaxie des fièvres exanthématiques ; nous réservons ici encore notre jugement ; l'avenir montrera les conséquences pratiques de ces travaux.

Nous pouvons également nous en remettre aux expériences futures pour mesurer toute la valeur des récentes conceptions de Mooser (1934). Pour cet auteur, en effet, le typhus classique serait dû à la transformation du typhus murin par le passage homme-pou-homme ; de sorte que l'on peut imaginer une réduction de la virulence du typhus classique par une succession de passage sur rats grâce à des inoculations intrapéritonéales. Ce changement de cycle pourrait diminuer la virulence du virus du typhus classique.

II. — Vaccination dans les Rickettsioses autres que le Typhus exanthématique.

Ainsi, historiquement parlant, le typhus classique attira presqu'uniquement pendant longtemps l'attention des chercheurs. Mais, à partir de ces dernières années, il n'en fut plus de même ; une floraison de nouveaux travaux vint apporter au problème de l'immunité dans les fièvres exanthématiques, une contribution des plus riches.

C'est ainsi que furent entrepris des essais de vaccination principalement contre des fièvres exanthématiques graves, à mortalité fréquente : fièvre pourprée, typhus de São Paulo, typhus malais.

Vaccination dans le typhus malais.

Contre ce typhus, qui est un typhus rural, atteignant surtout les agriculteurs et dont les cas furent particulièrement nombreux en 1927, 1928, 1929, des tentatives d'immunisation ont été effectuées dans les districts où l'affection sévit particulièrement. C'est le « sérum d'Anigstein » qui est employé. Celui-ci, depuis ces dernières années, a dirigé son activité

vers la préparation et les essais d'un vaccin qui présente quelque analogie avec le vaccin de Weigl. Il utilise des souches de virus titré, provenant de rats infectés expérimentalement et donnant une réaction de Weil-Félix très positive (1). Deux cobayes, inoculés avec des cultures du germe de ce typhus, donnent une réaction de Weil-Félix positive 3 semaines après. La technique de préparation du vaccin est la suivante : une « culture » de 24 heures sur agar est émulsionnée dans du sérum physiologique contenant 0,3 % de formol. Cette émulsion est stérile ainsi que le montrent les cultures en aérobiose et anaérobiose.

Anigestein prépare deux catégories de vaccin, correspondant à deux forces différentes. :

Le premier contient 200 millions de germes par centimètre cube.

Le second contient 400 millions de germes par centimètre cube.

L'inoculation à l'homme comprend deux injections à intervalle de 7 jours (à la dose de 1 million et 4 millions de germes).

70 laboureurs reçurent ainsi une injection, 300 en reçurent deux, 300 autres servent de témoins.

(1) Le germe utilisé par Anigstein pour obtenir son vaccin, diffère considérablement des *Rickettsia* connus jusqu'ici, car on en obtient très facilement des cultures sur les milieux usuels. Nous savons, au contraire, que les *Rickettsia* des autres fièvres exanthématiques ne peuvent se multiplier que dans des cultures de certains tissus, dans des conditions particulièrement difficiles à réaliser.

Les résultats se sont montrés encourageants. Les essais de vacination se poursuivent depuis.

Vaccination dans la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.

Mais c'est surtout en ce qui concerne la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses que ces recherches ont été fertiles. L'expérience acquise au cours des longs essais de prophylaxie de typhus exanthématique a grandement servi la cause de l'immunisation contre cette maladie si voisine du typhus classique.

Nous ne reviendrons pas sur les remarquables travaux de Ricketts (1908) ; nous citerons seulement ceux de Mac Clintic (1912) qui lui coûtèrent la vie et de Wolhlbach (1919). Ce fut Noguchi qui un des premiers, en 1923, se préoccupa de publier quelques considérations sur l'inoculation préventive des animaux de laboratoire contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. Il remarque que l'on peut rendre tous les cobayes réfractaires envers le virus de la fièvre pourprée en leur inoculant préventivement un mélange de sang de cobaye virulent avec du sérum de lapin guéri. Si l'on chauffe ce mélange à 60° pendant 20 minutes, il perd en partie ses propriétés immunisantes. Le séjour du mélange à la glacière lui fait perdre également un peu de ses propriétés préventives. Le virus seul ou le virus additionné de sérum de lapin normal, tué par la chaleur ou par l'action de différents produits chimiques,

tels que le chloroforme, l'éther, le xylol ou par un séjour prolongé à la glacière ne confère pas d'immunité au cobaye. Noguchi tente la vaccination d'un certain nombre d'employés Japonais du Northern Pacific Railroad ; toutefois, les résultats restent douteux.

R. Spencer et R. Parker furent vraiment les deux promoteurs de la vaccination contre la fièvre pourprée. Conservant la même ligne dans leurs recherches, avec une rare constance, ils arrivèrent, après quelques années de travaux remarquables, à mettre au point un vaccin d'une efficacité certaine.

Après avoir montré en 1924, qu'une tique, après son repas infectieux, peut contenir de 3000 à 5000 doses infectieuses minima, Spencer et Parker inoculent des cobayes sous la peau avec 1 centimètre cube du contenu d'une tique adulte récemment gorgée, émulsionné dans de l'eau physiologique, le virus étant tué par l'addition de 5 % de phénol. Le vaccin est préparé de telle façon que chaque centimètre cube équivaut à une tique. Avant d'être utilisé, le vaccin demeure à la glacière durant 20 jours. Le titrage avant l'addition du phénol donne une dose minima infectieuse de 1/5000 de tique. Chaque animal reçoit 5000 doses infectieuses minima de virus tué. Les résultats sont bons. La durée de l'immunité, la dose minima immunisante, le temps nécessaire pour que l'immunité se produise, voilà autant de questions auxquelles les auteurs ne ré-

pondent pas encore mais ils concluent à la possibilité de créer bientôt un vaccin humain. En effet, disent-ils, le contenu des tiques est sans danger pour l'homme. Bientôt ils réalisent une inoculation sous la peau d'un sujet humain de 9500 doses minima infectieuses : il ne s'ensuit aucune réaction générale, mais seulement une très légère réaction locale.

Le virus utilisé par Spencer et Parker est prélevé sur des tiques adultes deux jours après un repas de sang. Ces tiques ont été antérieurement infectées au stade larvaire sur un lapin infecté. Les larves sont fournies par des élevages de laboratoire de généalogie connue.

Les auteurs déclarent qu'un vaccin puissant à partir d'émulsion de tiques dépend de la forte concentration du virus des tiques utilisées. La dose minima infectieuse peut être déterminée approximativement par des injections successives et progressives de dilutions d'émulsions provenant de viscères de tiques infectées. Les plus hautes concentrations se produisent cinq à six jours après les repas de la tique adulte. Les tiques sont mises à gorger durant trois jours sur des cobayes ; on les broye alors dans un mortier stérile avec du sable et quelques centimètres cubes d'eau physiologique stériles. On les abandonne dix minutes dans ce mortier. Ce procédé a l'avantage de permettre à la chitine de se déposer dans le fond et on obtient une émulsion homogène que l'on dilue ensuite dans une dose suffisante d'eau physiologique, de telle sorte

que chaque centimètre cube de la solution équivale à deux tiques ou plus. A ce stade, la dose infectieuse minima est déterminée par l'injection de dilutions de plus en plus fortes. On a soin d'injecter des cobayes témoins pour chaque dilution. Un cobaye est immunisé lorsqu'il a reçu 1/1000 de tique ; mais la dose de 5/1000 est préférable. On dilue alors l'émulsion de sorte qu'un centimètre cube corresponde à une tique. On ajoute du phénol jusqu'à ce que le produit contienne 5/10 % d'acide phénique. Le mélange repose deux à trois jours à la température ordinaire. Il se forme un précipité et les germes étrangers sont tués, comme le prouvent les essais de cultures en aérobiose et en anaérobiose. On fait une centrifugation à faible vitesse ; le liquide surnageant est conservé à la glacière. Il garde ses propriétés immunisantes un temps variable, en général, de cinq à six semaines ; mais il peut dans certains cas atteindre six mois. Il est à remarquer qu'une filtration sur bougie lui enlève ses propriétés vaccinantes. Le précipité, après dessiccation, a également des propriétés préventives, si l'on en fait une nouvelle émulsion que l'on injecte aux cobayes. On effectue chez l'homme de trois à quatre injections de un à deux centimètres cubes à cinq jours de distance. La tique doit contenir au moins mille doses minima mortelles pour le cobaye. On emploie de préférence des tiques très infectées (3.000 à 5.000 doses minima mortelles). Il ne semble pas exister de relations régulières entre la virulence d'une tique et la valeur

protectrice de son contenu phéniqué. Deux doses de 1 centimètre cube 1/2 protègent efficacement des singes tels que les *Rhesus* et les capucins contre une injection ultérieure de 1 centimètre cube de sang virulent ou contre 1/10e de tiques infectées. Breinl, en 1924, avait déjà montré qu'une inoculation d'émulsion dans du phénol vaccinait le cobaye contre le typhus mais n'avait pas expérimenté sur l'homme. Ici, des expériences sur l'homme montrèrent que le vaccin est bien supporté. Chez certains sujets sensibles aux piqûres d'insectes il peut, toutefois, exister de la céphalée et de plus ou moins vives réactions cutanées, urticaire, démangeaisons, mais pas assez violentes cependant pour être susceptibles d'interrompre les occupations habituelles du patient. Ces réactions sont parfois plus fortes après la dernière injection. Pour obtenir une protection efficace, il faut compter onze jours : Spencer et Parker citent le cas d'un homme chez lequel une fièvre pourprée apparut huit jours après la première, trois jours après la seconde injection immunisante. La maladie fut bénigne, évidemment modifiée par la vaccination et l'exanthème fut très affaibli.

Les auteurs concluent que ce procédé de vaccination se montrant vraiment efficace, il y a lieu de vacciner, non pas toute la population, mais les sujets les plus exposés. Nous reviendrons plus loin sur ce qu'il faut entendre par sujets exposés à la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.

On voit donc que ces travaux se rapprochent

singulièrement des conceptions de Breinl et de Weigl, en ce qui concerne les mesures préventives contre le typhus exanthématique. Dans les deux cas, le matériel utilisé est l'hôte vecteur, véritable culture pure de *Rickettsia*. Ici, le vecteur utilisé est une tique, le *Dermacentor andersoni*.

Durant toute l'année 1926, le vaccin préparé de la façon que nous venons d'examiner fit ses preuves aux cours d'un assez grand nombre de vaccinations humaines. Il existe, aux États-Unis, deux types de fièvre pourprée : celui de l'Ouest et celui de l'Est connus sous les noms de type de la Bitter Root Valley et type de l'Idaho. Le vaccin s'est montré efficace dans tous les cas. Les résultats publiés en 1927 par Spencer et Parker montrent en effet une protection complète contre le typhus de l'Idaho et une protection partielle, mais suffisante pour amener à coup sûr la guérison, contre le premier type. Cette remarque pose évidemment un problème important ou plutôt une partie du grand problème de l'étiologie des Rickttsioses. Il ne nous appartient pas de faire entrer dans le cadre de cette étude la discussion de ce problème que nous avons envisagé au début ; toujours est-il que l'action un peu différente, mais réelle, de la vaccination dans deux types de fièvre exanthématique montre ici encore l'intérêt pratique de ces recherches intimement liées à la discrimination de ces différentes maladies.

Cependant, en présence des accidents mortels relativement fréquents qui se produisaient chaque

année aux États-Unis, les pouvoirs publics s'empressèrent d'appuyer les recherches de Spencer et Parker ; bientôt, en 1930, ces deux auteurs publient, en même temps que les résultats expérimentaux de leurs recherches, une technique de vaccination définitive qui, en conservant les grandes lignes de la méthode précédente y apporte néanmoins quelques modifications et se présente avec une perfection que ne possédait nécessairement pas la première.

Les tiques employées sont des *Dermacentor andersoni* (*venustus*) adultes mâles et femelles obtenus, grâce à un élevage de laboratoire spécialisé, à partir des œufs pondus par des femelles au laboratoire. On peut également employer des adultes pris dans la nature. La technique de préparation du vaccin à partir des tiques infectées est la suivante : Les tiques adultes, mâles et femelles, sont mises à piquer sur un cobaye infecté, aussitôt après le début de la fièvre, dans une petite boîte métallique attachée sur l'animal. Après deux jours, on interrompt le repas des tiques qui sont alors conservées à la température du laboratoire, au-dessus d'une couche de sable humide, où elles peuvent demeurer plusieurs mois. Avant de les utiliser pour la fabrication du vaccin, ces tiques sont de nouveau mises à piquer sur un animal sain, cette fois durant cinq ou six jours. Ce second repas a pour conséquence de produire une augmentation considérable du nombre des doses infectieuses minima de virus par

tique. La méthode proposée ne nécessite plus la détermination du dosage du virus par des injections graduées d'émulsions de vaccins vivants, comme cela avait lieu dans la première technique préconisée par Spencer et Parker. Les tiques gorgées, mâles et femelles, sont déposées dans un mortier de porcelaine stérile et broyées avec quelques pincées de fin sable de quartz et une petite quantité d'eau physiologique contenant 1,6 % de phénol et 0,4 % de formol. La solution ainsi obtenue est versée intégralement dans un flacon. On ajoute alors de l'eau physiologique stérile,de telle sorte que la concentration de l'émulsion dans ce flacon atteigne, mais ne dépasse pas, 4 tiques par centimètre cube. Le tout demeure 48 heures à la température du laboratoire. Durant ce temps, les protéines, les débris cellulaires, précipitent en majeure partie. On ajoute alors un égal volume de sérum physiologique stérile, ce qui donne pour composition, à la nouvelle solution ainsi obtenue :

0,8 % de phénol
0,2 % de formol

On laisse alors ce matériel une semaine à la température du laboratoire puis on ajoute encore un volume égal de sérum physiologique ; cette dilution finale contient donc :

0,4 % de phénol
0,1 % de formol

et la concentration du virus tué équivaut alors à une tique par centimètre cube.

Le sable, la chitine, les protéines sont alors éliminés par la centrifugation (3.000 tours par minute pendant une heure). Le liquide clair qui surnage est prêt à être utilisé comme vaccin.

On peut reprendre par le sérum physiologique ce qui reste de la centrifugation. On obtient ainsi une solution hétérogène que l'on centrifuge de nouveau et le liquide qui surnage possède lui aussi des propriétés préventives.

L'efficacité du vaccin est finalement éprouvée en inoculant sous la peau six cobayes à raison d'un centimètre cube pour chaque cobaye. Douze jours après, on inocule à ces cobayes, par voie péritonéale cette fois, un centimètre cube de sang infecté virulent. Spencer et Parker considèrent que si 4 des 6 cobayes ne présentent pas de symptômes, le vaccin est susceptible d'être utilisé chez l'homme.

Le vaccin de la fièvre pourprée ne doit pas être préparé, comme certains autres, par l'action de la chaleur à 56°, température à laquelle le virus de cette affection est tué. Ceci a été établi en divisant une émulsion de tiques en deux parties égales : la première est traitée avec du phénol ; l'autre, chauffée à 56° pendant une demi-heure, ne confère pas l'immunité, puisque les cobayes qu'elle a servi à inoculer réagissent à une dose ultérieure virulente.

Plusieurs séries de vaccins préparés en utilisant

comme antiseptique le phénol seulement présentaient des micro-organismes étrangers donc nuisibles. Un vaccin actif a pu être préparé également en se servant de formol ou d'alcool comme antiseptique. Mais ces différents agents ne réussissent pas à donner un produit terminal pur. C'est pourquoi SPENCER et PARKER ont résolu, ainsi que nous l'avons vu, d'utiliser un double antiseptique : formol et phénol associés, et depuis très peu de vaccins se sont trouvés contaminés. Le produit terminal est maintenant un produit pur, stérile, et qui agit fort bien. La présence d'une faible quantité de formol fait apparaître une légère démangeaison pendant les quelques minutes qui suivent l'injection. Nous savons par notre expérience personnelle que ce faible inconvénient ne présente aucune gravité et qu'il disparaît rapidement. La question s'est posée de savoir quelle était l'action du phénol sur le virus, s'il avait pour résultat de tuer le virus ou seulement de l'atténuer. SPENCER et PARKER ont montré expérimentalement que le virus était mort.

Quant à la centrifugation, elle permet d'obtenir un vaccin clair par élimination d'un sédiment dans lequel il est impossible de mettre en évidence des *Rickettsia*.

Plusieurs modes d'administration du vaccin ont été successivement tentés. Les inoculations de vaccin par voie intradermique, sous-cutanée, intramusculaire, intrapéritonéal, intraveineuse, provoquent dans tous les cas une protection efficace et égale.

Une immunité modérée est conférée par des frictions de vaccin répétées durant trois jours au niveau de la peau épilée. Des essais de vaccination par voie buccale ont été tentés chez les animaux : mais l'immunité dans ce cas reste aléatoire.

La conservation du vaccin est assurée à la glacière, comme à la température du laboratoire. Toutefois, il serait intéressant d'étudier le comportement du vaccin avec les variations des conditions d'ambiance, chose qui n'a pas encore été réaliseée et que Spencer et Parker se proposent de tirer au clair. D'ores et déjà, il est certain que le vaccin déposé à la glacière se conserve pendant plus d'un an. A la température du laboratoire, il perd son pouvoir plus rapidement mais il n'en est pas moins vrai que ce vaccin apparaît cependant comme un produit relativement stable.

La durée et le degré de l'immunité sont variables avec les individus ; des vaccinations répétées sont cependant incontestablement plus efficaces qu'une seule inoculation ; Spencer et Parker déclarent que le degré de l'immunité est proportionnel au nombre d'injections immunisantes, ce qui explique qu'ils envisagent pour l'avenir, d'une part une concentration plus forte du vaccin, d'autre part une revaccination chaque année.

Une propagande particulière a été faite au sujet de ces moyens de prophylaxie, en vue de toucher les personnes plus spécialement exposées du fait de leurs occupations professionnelles rurales ou d'un séjour éventuel à la campagne dans une zone dan-

gereuse enfin de celles qui, accidentellement, se trouvent dans une situation où la contamination est à redouter comme cela peut avoir lieu chez les travailleurs de laboratoire.

En mai 1933, Parker prenait soin de préciser le danger et les précautions à prendre car, si le nombre des tiques infectées est relativement restreint dans la nature, la maladie de l'homme, ainsi que nous le savons, est assez sérieuse pour justifier de réelles et systématiques mesures de précautions. C'est pourquoi l'auteur, dans ses articles, et la grande presse, dans une sorte de campagne, ont porté à la connaissance de la population les considérations suivantes :

— Il existe une fréquence saisonnière des tiques ; celles-ci apparaissent de bonne heure, au printemps, atteignent leur nombre maximum en mai, juin et juillet, décroissent rapidement à partir du mois d'août. Elles apparaissent d'ailleurs d'une façon plus précoce dans l'Ouest que dans l'Est.

— Les tiques attaquent de préférence les parties poilues et plus spécialement la nuque et les aisselles. Il est bon de savoir que, durant les dix premières heures de la fixation, les tiques ne transmettent pas la maladie, mais, passé ce délai, lorsqu'elles demeurent fixées, elles deviennent infectieuses.

— Trois précautions individuelles doivent être prises : 1° éviter les tiques, 2° les enlever le plus tôt possible avec précaution, 3° être vacciné.

Ceci s'adresse aux populations rurales (1), aux forestiers, chasseurs, agriculteurs, pêcheurs, trappeurs, etc., ainsi qu'à la partie de la population urbaine qui sacrifie à la mode de plus en plus répandue de quitter la cité, la semaine de travail achevée, pour camper en plein air ou se reposer deux jours dans un bungalow. Donc, en camping, choisir soigneusement l'emplacement du lit, se méfier des végétations touffues, éviter les arbustes, les sauges le long des sentiers et des vieilles routes, les cours d'eau bordés d'arbustes, etc., autant d'endroits où les tiques ont l'habitude de se tenir. Le choix des vêtements importe également, ainsi que la précaution qui consiste à examiner le corps deux fois par jour et même plus souvent dans les régions signalées comme particulièrement dangereuses. Dès qu'une tique est trouvée fixée sur la peau, on doit aussitôt l'enlever, de préférence avec une pince, en évitant de laisser la partie antérieure seule fixée par le rostre dans la peau. Il est bon de se laver les mains après cette opération.

— Enfin le temps essentiel de la prophylaxie est le vaccin. Deux ou trois inoculations donnent un degré de protection généralement suffisant pour passer la saison dangereuse, mais il serait nuisible de croire à une immunité définitive. Cependant

(1) Il est à remarquer que la plus grande partie des maladies exanthématiques sont en effet des maladies rurales, comme l'indique d'ailleurs souvent leur nom : Fièvre des montagnes, typhus des broussailles, fièvre fluviale, etc.

Parker cite plusieurs cas de fièvre tachetée se développant sur des personnes vaccinées depuis assez longtemps et chez lesquelles, si la maladie a suivi son cours, le vaccin a cependant servi à diminuer dans de notables proportions la sévérité habituelle de l'affection et à assurer la guérison.

D'autre part, il est bon de savoir que le vaccin n'a sa pleine efficacité que dix jours après la dernière injection protectrice.

Nous avons donné plus haut le texte de la technique de vaccination de Weigl contre le typhus exanthématique. Par analogie, et pour être complet, nous joindrons ici à ces recommandations de Parker les instructions qui accompagnent les ampoules dans les boîtes qui sont distribuées dans les différentes stations rurales créées dans certains endroits particulièrement exposés des contrées de l'Amérique du Nord où sévit la fièvre pourprée. Ces postes sanitaires sont officiels, sous la dépendance du Service de Santé Publique.

Voici ces indications textuellement :

1° Conservation du vaccin. Les tubes doivent être conservés dans un endroit frais mais pas trop froid. Cependant le vaccin conserve son pouvoir durant plusieurs mois à la température ordinaire. Il ne saurait être employé au delà d'un an après sa fabrication.

2° Il se forme au fond du tube un sédiment qui est sans danger ; il disparaît complètement lorsqu'on agite le tube.

3° L'emploi du vaccin est saisonnier : les personnes exposées continuellement à la morsure des tiques doivent se

faire vacciner un peu avant ou aussitôt après l'apparition des tiques, c'est-à-dire vers la fin de l'hiver ou le début du printemps. Les personnes susceptibles d'être exposées d'une façon occasionnelle seront vaccinées dans la mesure du possible dix jours avant la date du premier danger éventuel.

4° Dosage. Chez les adultes, le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire, à raison de deux doses de 2 centimètres cubes à cinq jours de distance. Un intervalle plus long entre les deux injections ne présente pas d'inconvénient. On peut pratiquer plus de deux injections et on doit le faire dans les zones où la mortalité est élevée.

Le dosage chez les enfants au-dessus de dix ans est le même que celui des adultes. Au-dessous de dix ans, l'enfant recevra sulement un centimètre cube à chaque injection. Mais il n'est pas nécessaire de vacciner les enfants qui sont trop jeunes pour aller et venir en dehors de la maison, sauf dans le cas où il existe un danger particulier d'introduction des tiques dans la maison.

5° Vaccination de personnes ayant déjà présenté une atteinte de fièvre pourprée. Ce cas se présente quelquefois. Il existe très peu de cas de réinfection vraiment authentique. Il est probable que l'immunité persiste longtemps. Cependant, il n'y a pas de raison valable pour ne pas vac-

(1) Nous n'insisterons pas sur la technique de prélèvement du vaccin dans le tube, méthode qui est identique en tous points à celle du prélèvement d'une quantité déterminée de liquide dans un tube d'insuline française. Dans les deux cas, un système de bouchons en caoutchouc que l'on désinfecte superficiellement avec un tampon de coton imbibé d'alcool et que l'on traverse entièrement avec l'aiguille ou la seringue, présente l'avantage de pouvoir prélever stérilement la quantité voulue dans le tube sans pour cela rendre inutilisable le reste du liquide qui doit servir ultérieurement ce qui ne saurait avoir lieu avec une ampoule ordinaire soudée à la flamme.

ciner les personnes ayant déjà présenté une première atteinte, si tel est leur désir.

6° L'emploi du vaccin à titre curatif n'est pas recommandé. Les expériences faites en ce sens ont donné des échecs dans le cas d'atteinte grave. Cependant, on a rapporté des résultats en apparence favorables après un tel emploi du vaccin dans les cas les plus légers de la maladie ; mais on ne saurait en tirer des arguments certains en faveur d'une utilisation systématique du vaccin à titre curatif.

7° Utilisation du vaccin après la morsure de tique. Les expériences de laboratoire et les conclusions des praticiens montrent que, dans les contrées où la maladie revêt une gravité moyenne et où l'incubation est de plus de 5 jours, il peut y avoir une certaine amélioration des symptômes, une diminution de la durée de la période fébrile et une guérison plus rapide chez les sujets qui ont été vaccinés très peu de temps après la morsure de la tique infectée. Dans de telles zones, par conséquent, le geste des médecins consistant à vacciner sur-le-champ toute personne présentant une morsure de tique se trouve pleinement justifié.

8° Degré et durée de l'immunité. Le degré et la durée de la protection varient tous deux dans une large mesure. Les expériences montrent qu'une immunité complète, ou presque complète, est conférée par la vaccination contre les formes moyennes de la maladie, et qu'un degré de protection, suffisant pour améliorer les symptômes et assurer la guérison, est de règle dans les formes graves. Le degré d'immunité qui persiste après un an est rarement très marqué. Chez certains sujets, les vaccinations pratiquées les années suivantes semblent augmenter le degré d'immunité.

9° Réactions consécutives à l'injection. Il est de règle que l'injection de vaccin provoque seulement des symptômes locaux : rougeurs, œdèmes, démangeaisons. Parfois, il existe un peu de céphalée, une petite poussée fébrile et un malaise général qui dure 24 à 48 heures. Il est possible

de voir survenir des poussées d'urticaire accompagnées d'un prurit intense dont l'évolution cependant ne présente pas de gravité réelle. Trois cas seulement de réaction anaphylactique nette ont été publiés sur un total de 50.000 personnes vaccinées.

10° Distribution du vaccin. Le vaccin est distribué par la station rurale du service de Santé Publique des Etats-Unis à Hamilton (Montana), aux médecins seulement. Etant donné que ce vaccin est distribué gratuitement, les honoraires offerts aux praticiens doivent correspondre uniquement à l'administration du vaccin.

11° Les médecins sont priés de remplir et de retourner à Hamilton les cartes envoyées en même temps que le vaccin et de relater à l'Inspecteur d'Hygiène tout cas de fièvre pourprée survenant parmi les personnes vaccinées.

De telles recommandations précises touchèrent le public, et, grâce aux dispositions prises par le Service d'Hygiène des États intéressés, des statistiques complètes furent publiées montrant les résultats de la vaccination. En 1930, ces résultats portaient déjà sur quatre années de prophylaxie ; nous avons dit plus haut combien ils se montraient satisfaisants. Quant à ceux des années qui ont suivi, ils n'ont pas démenti ces premiers succès, bien au contraire.

Vaccination dans le typhus de São-Paulo.

On comprend dès lors que, lorsqu'apparût, vers 1929, au Brésil, dans l'État de São-Paulo, un typhus grave présentant une grande analogie clinique avec

la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, l'étude de cette nouvelle affection calquée sur celle de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses passionna un certain nombre de chercheurs qui réussirent à donner à cette maladie une prophylaxie efficace.

Nous n'avons pas ici à décrire cliniquement et étiologiquement cette nouvelle fièvre exanthématique ni à épiloguer sur ce que peut avoir d'extraordinaire la brusque apparition dans un endroit bien localisé d'une maladie fébrile des plus sérieuses, analogue à la fièvre tachetée, aussi loin du foyer habituel de cette dernière maladie. Il nous faut seulement, pour éclairer la suite, dire un mot des premiers travaux de l'Institut de Butantan où Lemos Monteiro tenta, en 1932, les épreuves d'immunité croisée entre la nouvelle maladie, dite typhus exanthématique de São-Paulo et la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuse. Monteiro fut l'un des premiers à signaler la très grande affinité du typhus de São-Paulo avec le groupe des fièvres exanthématiques ayant pour type la fièvre pourprée. Cet auteur réalisa des études comparatives entre ces deux maladies : des cobayes immunisés contre le typhus de São-Paulo se montrent également immunisés contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. Ils ne réagissent pas à l'inoculation du virus de cette dernière maladie obtenue à partir de *Dermacentor andersoni* infectés. D'autre part, des cobayes vaccinés contre le virus de São-Paulo, au moyen d'un vaccin préparé suivant la technique de Spencer

et Parker avec des tiques (*Amblyomma cayennense*) infectées, ne présentent aucune réaction quand ils sont inoculés quelques jours après avec le virus de la fièvre pourprée. Enfin, des cobayes et un singe, immunisés contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, se montrent aussi immunisés contre le virus de São-Paulo, au contraire des cobayes immunisés contre le typhus classique d'après les résultats obtenus par Dyer (1933). Celui-ci inocule avec le virus de São-Paulo des cobayes guéris de fièvre pourprée, d'une part, du typhus classique, de l'autre. Seuls les premiers se montrent immunisés contre l'inoculation ultérieure d'une dose virulente de virus de São-Paulo. Les autres font des réactions typiques avec la même inoculation. Ce dernier auteur signale également l'immunité du singe guéri de la fièvre pourprée pour le typhus de São-Paulo, la réciproque étant vraie.

De ces expériences, on peut conclure avec raison que le typhus de São-Paulo appartient au groupe des fièvres exanthématiques dont l'infection type est la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses ; il n'en est peut-être qu'une variété.

Cet avis est également celui de Parker et Davis. Les expériences entreprises par ces deux auteurs, en 1933, montrent que le sérum des cobayes et des lapins guéris de typhus de São Paulo possède un pouvoir protecteur certain contre le virus de la fièvre pourprée. Ils déclarent aussi que le degré de protection ainsi mis en évidence est suffisant pour établir

une relation étroite entre les deux typhus. Ces expériences ont été faites suivant des méthodes identiques à celles employées dans les recherches sur la fièvre pourprée que nous avons eu l'occasion de voir plus haut : le sérum de six animaux guéris de typhus de São-Paulo expérimental a été éprouvé pour vérifier son degré de protection contre la fièvre pourprée. Dans trois cas, il y a eu une complète ou suffisante protection ; dans le quatrième, un degré de protection presque aussi complet ; quant aux deux derniers, ils présentent un certain degré de protection, mais moins marqué.

En France, par une série d'expériences entreprises l'année dernière, qui se poursuivent actuellement, et dont les résultats sont encore inédits, notre maître, le Professeur Brumpt a établi également l'existence d'une étroite relation entre les deux virus.

On verra de même plus loin que chez des cobayes vaccinés par nos soins contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et ayant résisté à une inoculation ultérieure virulente de ce virus, nous avons obtenu une immunité complète après l'inoculation, un mois plus tard, d'une dose de virus de São-Paulo mortelle pour les témoins.

Enfin, par d'autres travaux, Parker et Davis (1933), ont confirmé l'identité immunologique entre les deux virus, en montrant le rôle que peut jouer le vaccin habituel de la fièvre pourprée contre le typhus de São-Paulo : 30 cobayes reçoivent sous la peau un centimètre cube de ce vaccin. Dix jours

plus tard, ces cobayes reçoivent une injection intrapéritonéale de 1 centimètre cube de virus de São-Paulo. Les cobayes témoins meurent avec des lésions typiques. Le comportement des autres est tel qu'il permet d'affirmer que le vaccin contre la fièvre pourprée est utilisable également avec succès contre le typhus de São-Paulo, ce qui est en accord avec les travaux de Lemos Monteiro que nous avons examinés précédemment.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Le vaccin de Spencer et Parker contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses est constitué par un broyat de tiques infectieuses dans de l'eau physiologique additonnée d'antiseptiques. Il s'agit donc d'un vaccin tué, issu de l'organisme d'une tique infectée. Aux États-Unis, dans la nature, le vecteur habituel de la fièvre pourprée est le *Dermacentor andersoni*. Il résulte des expériences de notre maître, le professeur Brumpt, que le *Dermacentor reticulatus*, tique européenne, est capable de transmettre expérimentalement le germe de cette maladie. Nous avons essayé de confectionner un vaccin à l'aide de ce dernier vecteur, infecté expérimentalement au laboratoire. Ceci à part, la méthode que nous avons utilisée est celle que Parker et Spencer ont décrite en 1930 et que nous avons exposée longuement au cours de ce travail. On verra que nous avons presque suivi à la lettre les instructions de ces auteurs. Sur quelques points accessoires seulement, nous avons légèrement modifié leur technique.

Expérience 747-XVI.

Le 9 mai 1933, des larves de *Dermacentor reticulatus* sont mises à piquer sur le cobaye 64-XVI. Ces larves gorgées, déposées à l'étuve, muent, donnent des nymphes, 80-XVI, qui servent à infecter, le 24 juin 1933, le cobaye 283-XVI. Ces nymphes, gorgées à leur tour, donnent à l'étuve les adultes non gorgés 282-XVI.

5 femelles et 2 mâles de *Dermacentor reticulatus* 282-XVI, sont mis à piquer le 8 décembre 1933 sur le cobaye neuf 682-XVI. Ce cobaye succombe au bout de 3 jours à une infection intercurrente avant d'avoir présenté la moindre lésion. Cette mort prématurée nous oblige à transplanter ces adultes à demi gorgés sur le cobaye neuf 694-XVI, le 14 décembre 1933. Ce dernier cobaye nous permet de gorger complètement ces *Dermacentor*, tout en nous permettant de contrôler la virulence du germe inoculé.

Cobaye 694-XVI. — Pesant 485 grammes. Les *Dermacentor reticulatus* infectés déposés sur lui le 14 décembre 1933 déterminent une affection typique : poussée thermique régulière atteignant 40°,6 le 5e jour. La température se maintient au-dessus de 40° le 6e jour, puis tombe brusquement à partir du 7e jour. Le 9e jour le cobaye est trouvé mort : il pèse alors 380 grammes. Sa rate 1 gr. 050. Un léger début de réaction scrotale eut lieu le 8e jour, ce que confirme à l'autopsie la présence de testicules congestionnés.

Le même jour, 22 décembre 1933, nous retirons de ce cobaye mort 5 femelles et 2 mâles gorgés *Dermacentor reticulatus* 695-XVI. Ces 7 tiques sont utilisées pour la préparation du vaccin, suivant la méthode Spencer-Parker.

Les 7 *Dermacentor* séjournent 24 heures dans l'étuve à 26° après avoir été lavés et séchés.

Ils sont alors pesés. Leur poids total est de 0 gr. 920

Ils sont laissés :

15 minutes dans l'eau oxygénée officinale.

10 minutes dans l'alcool à 90°.

Puis ils sont broyés dans un mortier stérile. Une très petite portion du broyat, correspondant environ à 1/8 de tique est prélevée, déposée dans un second mortier stérile et étendue de 2 centimètres cubes de solution de Ringer stérile. On prélève 1 centimètre cube 1/2 de cette solution et on l'inocule sous la peau du cobaye 746-XVI. Ce cobaye neuf, qui présenta une infection typique de fièvre pourprée à laquelle il survécut cependant, sert de témoin pour vérifier la virulence du produit utilisé. Le reliquat du broyat est étendu d'un centimètre cube 1/2 de la solution.

Eau physiologique	1.000
Phénol	16
Formol pur	4

La solution A ainsi obtenue est mise dans un tube à essai stérile. Le rapport quantitatif entre le nombre de centimètres cubes du liquide et le nombre de tiques employées est de 4 tiques par centimètre cube.

Nous remarquerons que ce chiffre n'est qu'approximatif puisque, d'une part, nous avons employé des *Dermacentor* mâles dont le volume est très inférieur à celui des femelles gorgées, et que, d'autre part, nous avons prélevé une petite partie du broyat pour inoculer le cobaye témoin.

La solution A demeure à la température du laboratoire durant 48 heures. A ce moment, nous ajoutons à cette solution 1 centimètre cube 1/2 de Ringer stérile. Nous obtenons ainsi une solution B, dans laquelle un centimètre cube correspond à 2 tiques. Cette solution B demeure une semaine au repos, à la température du laboratoire, puis on ajoute de nouveau 3 centimètres cubes de Ringer, ce qui nous donne une troisième solution C, contenant alors 0,4 % de phénol et 0,1 % de formol. La concentration équivaut à ce moment à une tique par centimètre cube. Deux jours après, la solution C, qui comprend au total 6 centimètres cubes, ayant séjourné deux jours à la température du laboratoire, est décantée dans un récipient stérile. Il n'est pas pratiqué de centrifugation. 3 cobayes neufs, numérotés 801-XVI, 802-XVI, 805-XVI, reçoivent respectivement une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube, provenant de cette solution C.

Nous allons examiner ce qu'il est advenu de chacun de ces cobayes.

Cobaye 801-XVI, pesant 435 grammes reçoit le 4 janvier 1 centimètre cube de vaccin 748-XVI, sous

la peau. Ce cobaye est suivi durant 59 jours. A aucun moment, il ne présente la moindre réaction fébrile : sa température reste constamment normale, entre 38°2 et 39°1.

Cobaye 802-XVI, pesant 445 grammes, reçoit, le 4 janvier, un centimètre cube de vaccin 748-XVI sous la peau. A partir du 4e jour de l'expérience, la température monte et oscille jusqu'au 17 janvier aux environs de 40°, puis redevient normale vers le 18e jour de l'expérience. A aucun moment, il n'y a eu de réaction scrotale au cours des 59 jours durant lesquels la température de ce cobaye fut prise matin et soir.

Cobaye 805-XVI, pesant 430 grammes, reçoit le 4 janvier un centimètre cube de vaccin 748-XVI sous la peau. Suivi comme le précédent matin et soir durant 59 jours, à aucun moment ce cobaye ne présente de réaction thermique ou autre. Sa température oscille entre 37°9 et 39°4.

Si aucun de ces 3 cobayes n'a présenté de réaction fébrile ou scrotale, il n'en est pas de même du cobaye 746-XVI, utilisé le 23 décembre comme témoin destiné à renseigner sur la virulence du produit employé pour confectionner le vaccin.

Cobaye témoin 746-XVI, pesant 453 grammes, a reçu sous la peau, le 23 décembre, 1 centimètre cube 1/2 du produit de broyage des *Dermacentor reti-*

culatus infectés 695-XVI. Ce cobaye présente une courbe typique d'infection due au virus de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses : à savoir, le 3e jour de l'inoculation, ascension thermique en escalier atteignant au maximum à 41°2 le 5e jour, suivi d'une chute en lysis. Ce cobaye ne meurt pas, bien que son infection soit violente, ainsi qu'en témoigne une réaction scrotale intense apparue à l'acmé de la température, le 5e jour de la maladie, et qui, après avoir atteint son maximum le 7e jour, disparut dans les 4 jours qui suivirent pour n'être plus qu'à peine visible le 11e jour. La température redevient normale vers le 13e jour ; ceci nous prouve avec certitude la virulence du produit utilisé.

Ainsi, les trois cobayes ont parfaitement résisté à l'inoculation du vaccin, celui-ci étant fabriqué à partir d'un produit certainement virulent. Reste à expliquer la poussée fébrile de chacun des 3 cobayes 801-XVI, 802-XVI et 805-XVI comme réaction à l'injection vaccinale.

Nous avons pensé que la solution de Spencer et Parker au formol-phénol était susceptible de provoquer cette poussée thermique :

1° soit par sa constitution même ;

2° soit par le fait d'une souillure quelconque au cours de sa préparation ou de sa manipulation au laboratoire.

Aussi, pour éliminer ces causes d'erreur, avons-nous procédé à la vérification suivante :

Cobaye témoin 925 XVI, pesant 565 grammes, reçoit le 29 janvier 1934 sous la peau 2 centimètres cubes de la solution au phénol-formol de Spencer et Parker, prélevés dans le flacon ayant fourni la solution utilisée dans la fabrication du vaccin 748-XVI. Ce cobaye, suivi durant 23 jours, n'a jamais présenté la moindre poussée thermique, ni la moindre réaction scrotale : sa température s'est toujours maintenue entre 38°5 et 39°4. Restait donc, comme cause de cette réaction, le virus lui-même ou une sensibilité particulière des cobayes employés. Il nous est très difficile de conclure. Nous pouvons cependant considérer cette réaction comme correspondant, chez le cobaye, à la réaction qui se produit chez l'homme dans les mêmes conditions : nous savons, par expérience personnelle, que l'injection de vaccin contre la fièvre pourprée détermine, en dehors des réactions purement locales, un malaise général, accompagné d'une légère élévation thermique durant quelques heures. Signalons encore que cette réaction post-vaccinale chez le cobaye a été signalée par Spencer et également par Zinsser et Castaneda qui ont observé le même phénomène après l'injection aux cobayes de leur vaccin formolé. Ces derniers auteurs l'interprètent comme la traduction d'une certaine toxicité du vaccin.

Epreuve d'immunité. — Les 3 cobayes ayant survécu, 801-XVI, 802-XVI et 805-XVI, subissent, 61 jours après la vaccination, une inoculation virulente. Cet intervalle de 61 jours nous semble suffi-

sant. A cette époque, en effet, l'immunité, si elle existe, est encore effective, et, d'autre part, dans ces conditions, l'inoculation d'épreuve ne paraît pas prématurée.

Expérience 45-XVII.

Cobaye 801-XVI, pesant alors 685 grammes, reçoit sous la peau, le 6 mars 1934, 1 cm³ 1/2 du produit de broyage de 4 ♀ et 2 ♂ *Rhipicephalus sanguineus* 957-XVI dans 8 centimètres cubes de Ringer stérile, après passage de 10 minutes dans l'eau oxygénée, 10 minutes dans l'alcool à 90° et lavage dans l'eau physiologique stérile (1).

Aussitôt après l'injection virulente, la température monte, atteint 41° le lendemain, puis redescend aussitôt en lysis régulier, pour redevenir normale le 4e jour de l'expérience. A aucun moment, il n'y a eu de réaction scrotale. Depuis, le cobaye suivi durant 28 jours n'a cessé de présenter une température absolument normale, oscillant aux environs de 39°.

(1) Ces *Rhipicephalus sanguineus* proviennent de l'élevage 387 XV. Ils ont été infectés à l'état de nymphes le 23 octobre 1933 sur le cobaye 523 XVI qui, piqué par des *Rhipicephalus sanguineus* 524 XVI sûrement infectés, a présenté une maladie fébrile typique, avec température de 41°6 et mort. Depuis le 28 octobre 1933, date à laquelle ils ont été retirés de ce cobaye, les *Rhipicephalus sanguineus* ont été conservés à l'étuve à 26° où ils ont mué et donné les adultes 957 XVI, qui se sont gorgés sur le cobaye 956 XVI, auquel ils ont communiqué une fièvre pourprée typique avec température de 41°6 et mort.

Cobaye 802-XVI, pesant 595 grammes, reçoit, le 6 mars, 1 centimètre cube du produit de broyage des *Rhipicephalus sanguineus* 957-XVI sous la peau. Dès le lendemain, sa température monte à 40°1, se maintient en plateau un peu au-dessus de 40° jusqu'au 3e jour, puis redescend brusquement le 4e pour redevenir normale et le rester au cours des 28 jours durant lesquels ce cobaye est suivi. A aucun moment, il n'y a eu la moindre réaction scrotale.

Cobaye 805-XVI, pesant 610 grammes, reçoit, le 6 mars, 1 centimètre cube du produit de broyage des *Rhipicephalus sanguineus* 957-XVI sous la peau. La température de ce cobaye monte régulièrement à partir de l'injection pour atteindre 40° le 3e jour, puis redescend brusquement à la normale le 5e jour. A partir de ce moment et durant les 28 jours qui suivent, sa température reste constamment normale. A aucun moment, il n'y a eu de réaction scrotale.

Cobaye témoin 45-XVII. Ce cobaye neuf, non vacciné, pesant 600 grammes, est inoculé le 6 mars sous la peau avec 1 cm³ 1/2 du produit de broyage des *Rhipicephalus sanguineus* 957-XVI, ayant servi à inoculer les 3 cobayes vaccinés, 801-XVI, 802-XVI et 805-XVI. Chez ce cobaye, une réaction typique a lieu : la température atteint 40° dès le lendemain de l'injection, puis 41°2 le 3e jour, se maintient à plus de 41° le 3e jour, descend en lysis jusqu'au 6e où la température est encore de 40°4, puis descend brusquement à partir de ce moment. Le 8e jour,

le cobaye est trouvé mort. Dès le 5e jour, un peu après l'acmé de la température était apparue une réaction scrotale, très nette le 6e jour : les testicules sont alors difficilement réductibles dans l'abdomen. Le 7e jour, la réaction scrotale est intense : le scrotum est œdématié, rouge, douloureux chez un cobaye presque agonisant. Le cobaye mort pèse 385 grammes ; la rate 1 gr. 350. L'autopsie montre de grosses lésions scrotales : testicules adhérents à la vaginale par de fausses membranes, vaginale épaissie, rouge, recouverte d'un exsudat jaune grisâtre. Les testicules sont très congestionnés et présentent quelques petites zones de nécrose.

Au total, ce cobaye est mort de la fièvre pourprée expérimentale, dont il présente les lésions anatomiques classiques.

Ainsi, les 3 cobayes vaccinés, lorsqu'on les inocule avec une dose sûrement infectieuse de virus de la fièvre pourprée, font une réaction thermique légère et rapide, alors que le témoin présente des réactions typiques et meurt de son affection. Nous sommes autorisés à conclure, en conséquence, que ces cobayes étaient sûrement en état d'immunité, au moins partielle, que le vaccin avait rempli son rôle.

Près d'un mois plus tard, cette expérience concluante fut poursuivie en inoculant les 3 cobayes, 801-XVI, 802-XVI, 805-XVI, avec une dose virulente de virus de São-Paulo.

Expérience 416-XVII.

Des *Rhipicephalus sanguineus* ont été infectés, le 9 février 1934, à l'état de nymphes, sur un cobaye ayant présenté les réactions typiques de typhus de São-Paulo. 6 mâles et 7 femelles adultes provenant de ces nymphes ont été mis à piquer le 17 avril 1934 sur le cobaye neuf 289-XVII. Ce cobaye étant mort prématurément le 5e jour de l'expérience, ces tiques ont été retirées et transplantées le même jour sur le cobaye neuf 838-XVII, chez lequel elles ont déterminé une affection classique, entraînant le huitième jour la mort du cobaye avec un début net de réaction scrotale. Le poids du cobaye avant l'expérience est de 418 grammes, à la mort il est de 325 grammes ; la rate pèse 1 gr. 300.

Ces tiques sont retirées le 1er juin 1934 entièrement gorgées.

Les travaux de notre maître, le professeur Brumpt, ont montré que le *Rhipicephalus sanguineus* était susceptible de transmettre expérimentalement la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses ; la suite de ces travaux, encore inédits, témoigne d'un résultat identique en ce qui concerne le typhus de São-Paulo. Nous étions donc autorisés à utiliser ces 13 *Rhipicephalus sanguineus* infectés pour éprouver l'immunité des cobayes ayant résisté à la première expérience sur la fièvre pourprée.

Les 6 mâles et 7 femelles de *Rhipicephalus sanguineus* 288-XVII demeurent 24 heures à l'étuve à 28°,

puis sont broyés dans un mortier stérile, après avoir séjourné dix minutes dans l'eau oxygénée et 10 minutes dans l'alcool à 90°. Le broyat est additionné d'une quantité de liquide de Ringer stérile telle que la solution totale atteigne 30 centimètres cubes.

Cobaye 801-XVI, pesant 740 grammes, reçoit, le 2 mai 1934, 1 centimètre cube du broyat 288-XVII sous la peau. La température monte à 40° le lendemain, puis revient à la normale le 3e jour. Suivi pendant 25 jours, ce cobaye ne montre aucune réaction thermique, aucune réaction scrotale.

Cobaye 802-XVI, pesant 660 grammes, reçoit, le 2 mai 1934, 1 centimètre cube de broyat 288-XVII sous la peau. Aucune réaction thermique, ni scrotale durant les 25 jours qui suivent.

Cobaye 805-XVI, pesant 720 grammes, reçoit, le 2 mai 1934, 1 centimètre cube du broyat 288-XVII sous la peau. Aucune réaction thermique, ni scrotale durant les 25 jours qui suivent.

Cobaye témoin 417-XVII. Ce cobaye neuf, pesant 550 grammes, reçoit, le 2 mai, 1 centimètre cube du broyat 288-XVII sous la peau. Dès le 2e jour après l'injection, sa température monte à 40°3, puis apparaît une réaction scrotale typique. La température baisse brusquement et le cobaye meurt le 6e jour. Il pèse alors 372 grammes. Sa rate, volumineuse, pèse 2 gr. 520. L'autopsie montre des lésions

internes de la vaginale, correspondant aux graves lésions scrotales externes. Les testicules sont adhérents à la vaginale, congestionnés, hypertrophiés. Par conséquent, ce cobaye est mort de typhus de São-Paulo dont il présente les lésions typiques.

Cobaye témoin 418-XVII. Ce cobaye neuf, pesant 425 grammes, reçoit, le 2 mai, 1 centimètre cube du broyat 288-XVII sous la peau. Dès le lendemain de l'injection, sa température monte, atteignant 40°4 le 3e jour, en même temps qu'apparaît une réaction scrotale typique. La température baisse brusquement et le cobaye meurt le 6e jour. Il pèse alors 325 grammes. La rate volumineuse, pèse 1 gr. 260. L'autopsie montre une réaction scrotale nette à prédominance unilatérale droite.

Ces 2 cobayes témoins suffisent donc à montrer la virulence du produit employé. Ajoutons que le reste de la solution utilisée pour vérifier un certain nombre de cobayes inoculés antérieurement au laboratoire, soit avec le virus de la fièvre pourprée, soit avec celui du typhus de São-Paulo, s'est montrée également efficace dans tous les cas où l'immunité n'était pas établie. Ces cobayes présentèrent chaque fois de graves lésions scrotales et certains moururent de cette inoculation.

Il résulte de cette expérience que des cobayes vaccinés contre la fièvre pourprée, vérifiés une première fois avec un virus actif de fièvre pourprée, et n'ayant pratiquement pas réagi à cette inocula-

tion, ne réagissent pas non plus lorsqu'ils sont ultérieurement inoculés avec une dose certainement virulente du virus de typhus de São-Paulo.

D'autre part, il résulte également de l'expérience 747-XVI que le *Dermacentor reticulatus,* utilisé pour la première fois dans la confection d'un vaccin contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, se comporte exactement de la même façon que le *Dermacentor andersoni* que l'on emploie habituellement dans ce but.

— et de l'expérience 416-XVII que le *Rhipicephalus sanguineus*, qui est susceptible, comme nous le savons, de transmettre le germe de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses (1), est également susceptible de transmettre le virus du typhus de São-Paulo, ce qui a été établi récemment par notre Maître le Professeur Brumpt, en des expériences qui demeurent encore inédites.

(1) Ce que confirme une fois encore l'épreuve d'immunité de l'expérience 747 XVI.

CONCLUSIONS

L'histoire de la vaccination dans les maladies exanthématiques présente un double intérêt :

Pour l'homme de laboratoire, elle témoigne des recherches entreprises en vue de donner une solution à l'obscur problème de l'origine, de l'évolution et de la discrimination des formes actuelles de ces maladies.

Pour le médecin, devant qui elle pose le problème pratique capital de la prophylaxie de ces affections.

Ces deux problèmes demeurent inséparables ; leurs solutions sont liées et dépendent des mêmes recherches.

On peut distinguer trois périodes dans l'histoire de cette vaccination :

Une première période, avant 1909, durant laquelle la prophylaxie n'est envisagée que sous la forme de banales mesures d'hygiène.

Une seconde période, de 1909 à 1920, où la découverte des agents transmetteurs des fièvres exanthématiques, tout particulièrement de celui du typhus classique, permet d'élargir le cadre des expériences. Certains auteurs mettent leurs espoirs dans la réalisation d'un vaccin vivant. D'autres essaient de résoudre la question par le vaccin tué. Cette période aboutit aux succès des recherches de Weigl, qui, en présence de l'impossibilité de cultiver les *Rickettsia*

suivant les méthodes habituelles utilisées en bactériologie, réussit à tourner la difficulté en se servant de la culture de *Rickettsia* qui se produit dans l'organisme du pou infecté. Sa technique de vaccination par un virus tué pousse les autres chercheurs à entreprendre, tant pour le typhus classique que pour les autres maladies exanthématiques graves, des essais de vaccination utilisant un virus tué par le formol.

La troisième période, de 1920 à nos jours, durant laquelle, de nouveau, les recherches principales s'orientent de deux façons différentes :

D'une part, les recherches effectuées dans le sens des travaux de Weigl, aboutissant au succès de Spencer et Parker qui se servent du produit virulent contenu dans les tiques et émulsionné dans le formol.

D'autre part, les partisans du vaccin vivant, en la personne de Blanc et de ses collaborateurs, reviennent à la charge et obtiennent des résultats intéressants avec un virus atténué par la bile de bœuf.

Dès maintenant, les résultats obtenus dans la vaccination contre les fièvres exanthématiques sont tels que l'on peut espérer obtenir un jour des moyens de prophylaxie efficace dans chacune de ces maladies.

Nous n'avons pas la prétention d'apporter par ce travail une contribution importante à ce grand problème. Toutefois nous avons l'intention de poursuivre nos recherches sur la vaccination dans la fièvre pourprée et le typhus de São-Paulo. Nos premiers résultats ont montré que :

1°, le *Dermacentor reticulatus*, tique européenne que nous savions déjà susceptible de transmettre expérimentalement le virus de la fièvre pourprée, peut également constituer un matériel pour la confection d'un vaccin efficace contre le fièvre pourprée ;

2°, des cobayes, inoculés à l'aide d'un tel vaccin, se sont montrés immunisés contre une injection virulente ;

3°, des cobayes, immunisés contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, le sont également contre le typhus de São-Paulo, ce qui prouve l'existence d'une relation étroite entre ces deux affections, ainsi que l'ont déjà montré Lemos Monteiro, Parker et Davis en Amérique et notre maître le Professeur Brumpt en France.

enfin 4°, que le *Rhipicephalus sanguineus*, comme cela résulte des recherches inédites de ce dernier auteur, est susceptible de jouer le rôle de vecteur expérimental dans le typhus de São-Paulo.

Travail du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris.

Vu : *le Doyen*,
ROUSSY.

Vu : *le Président de la thèse*,
BRUMPT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Anderson (J.-F.). — Typhus fever. Itsa etiology and the methods of its prevention. *Publ. Health Rep.*, XXX, nº 18, avril 1915.

Anigstein (L.). — Researches on tropical typhus. Kuala Lumpur, 1933, p. 162-163.

Blanc (G.) et Caminopetros (J.). — Essais de vaccination préventive contre le typhus exanthématique. *Arch. Inst. Pasteur hellénique*, I, 1924, p. 149-152.

Blanc (G.), Noury (M), Baltazard (M.) et Barnéoud (J.). — Essais de vaccination humaine contre le typhus exanthématique avec un vaccin vivant. *Bull. Acad. Méd.*, CX, 1933, p. 274-282.

Brumpt (E.). — Typhus exanthématique. Cours d'Hygiène professé à l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Paris, 1927, p. 375-410.

Brumpt (E.). — Hôtes vecteurs vicariants du virus de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. *C. R. Soc. Biol.*, CXIII, 1933, p. 1362.

Bruynoghe (R.) et Jadin (J.). — Le typhus exanthématique. *Arch. intern. Méd. exp.*, VIII, 1933, p. 514-540.

Cantacuzène (J.), Ciuca (M.), Galasesco et Gérard (F.). — Essais de sérothérapie anti-exanthématique. *Bull. Soc. Path. exot.*, XII, 1919, p. 367.

Casco (Sanchez). — *Revista Medicina Mexicana*, XII, 1932, p. 332-360.

Conseil. — Le typhus exanthématique en Tunisie. *Thèse de Paris*, 1907.

Danielopolu (D.). — Traitement antitoxique du typhus exanthématique. Eau physiologique chlorée en injection intra-

veineuse dans les formes hypertoxiques de typhus. Odessa, 1917, p. 1-128.

Davis (G.-E.) et Parker (E. E.). — Additional studies on the relationship of the viruses of Rocky Mountain spotted fever and São-Paulo exanthematic typhus. *Publ. Health Rep.*, XLVIII, 18 août 1933, p. 1006.

Doerr (R.) et Schnabel (A.). — Experimentelle Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Fleckfieber. *Wiener klin. Wochenschr.*, nº 36, 1919.

Doerr. — Das Fleckfiebervirus und seine immunisatorischen Eigenschaften. 8 *Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiol.* in *Centralbl. f. Bakt.*, I, LXXXV, Beiheft, 1921, p. 2.

Dubief. — Sur le diagnostic, le traitement et la prophylaxie du typhus exanthématique. *Bull. gén. de Thérap.*, 1893.

Dyer (R.-E.), Workman (W.-G.), Rumreich (A.) et Badger (L.-F.). — The preparation of a vaccine from fleas infected with endemic typhus. *Publ. Health Rep.*, XLVII, 17 juin 1932, p. 1329.

Dyer (R.-E.). — Relationship between Rocky Mountain spotted fever and exanthematic typhus of São-Paulo. *Publ. Health Rep.*, XLVIII, 19 mai 1933, p. 521.

Fricks (C. D.). — Rocky Mountain spotted fever. Some points in its diagnosis and prevention. *Publ. Health Rep.*, nº 28, 1916.

Gyori (L.). — Weitere Erfolge der Autoserum Behandlung beim Fleckfieber. *Deut. mediz. Wochenschr.*, 20 juin 1918, p. 677.

Heinemann (P. G.) et Moore (J.-J.). — The production and concentration of a serum for Rocky Mountain spotted fever. Prelim. note. *Jl. Amer. med. Assoc.*, LVII, 1911, p. 198.

Heinemann (P. G.) et Moore (J.-J.). — Experimental therapy of Rocky Mountain spotted fever. The preventive and curative action of a serum for spotted fever, and the inefficiency of sodium cacodylate as a curative agent for this disease in guinea pigs. *Jl. Infect. Dis.*, X, 1912, p. 294-304.

Hilgermann (R.) et Arnoldi (W.). — Behandlung und Schutzimpfung bei Fleckfieber mittels Wakzinierung mit *Proteus X 19. Deutsche Mediz. Wochenschr.*, 20 déc. 1917, p. 1582.

Kingsbury (A.-N.). — *Annual Report of the Institute for Med. Res. for the year* 1930. Kuala Lumpur, 1931.

Lebailly (Ch.) et Poirson (H.). — Essais de vaccination contre le typhus exanthématique. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XI, 1918 p. 31-33.

Mc Clintic (T.-B.). — Investigations on tick eradication in Rocky Mountain spotted fever : treatment of spotted fever in animals. *Publ. Heath Rep.*, XXVII, 1912, p. 18-25.

Martini (E.). — Impfung gegen Fleckfieber mit sensibilisiertem Impfstoff nach Da Rocha Lima. *Deut. mediz. Wochenschr.*, 12 juin 1919, p. 654.

Mitchell (J.-M.). — Some notes on the prophylaxis of typhus fever. *Lancet*, CC., 9 avril 1921, p. 742.

Modinos (P.). — Un vaccin contre le typhus exanthématique. *Jl. Egypt. med. Assoc.*, XII, 1929, p. 236.

Moliers (B.) et Wolff (G.). — Die bisher mit der Fleckfieber-Schutzimpfung gemachten Erfahrungen. *Deut. mediz. Woch.*, 20 juin 1918, p. 676.

Monteiro Lemos (J.). — Communication à la Société de Médecine et de Chirurgie de São-Paulo (1er juin 1933). Travail de l'Institut de Butantan.

— Résultat de l'épreuve d'immunité croisée entre le typhus exanthématique de São-Paulo et la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. *C. R. Soc. Biol.*, CXIV, 1933, p. 374-376.

— *Rapport présenté à la VIIIe réunion Soc. Arg. Path. Reg. du Nord, octobre* 1933 *et Congr. Méd. Pauliste, Nov.* 1933.

Moore (J.-J.). — Time relationships of the wood tick in the transmission of Rocky Mountain spotted fever. *Jl. Infect. Dis.*, VIII, 1911, p. 339.

Mooser (H.) et Sparrow (H.). — Immunisations croisées entre un virus du typhus historique (souche tunisienne) et des virus du typhus d'origine mexicaine (souche murine et souche humaine). *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XXII, 1933, p. 1-9.

Mooser (H.), Varela (G.) et Pilz (H.). — Experiments on the conservation of typhus strains. *Jl. Exp. Med.*, LIX, 1934, p. 137-157.

Metter (A.). — Étiologie et prophylaxie du typhus exanthématique. *Soc. Med. Hôp. Paris*, X, 1893, p. 555-561.

Neukirch (P.) et Ziocisti (T.). — Epidemiologische und kli-

nische Erfahrungen bei Fleckfieber in Ostanatolien. *Medizin. Klinik.*, 5 mars 1916, p. 256-259.

Nicolle (Ch.), Comte (C.) et Conseil (E.). — Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou du corps. *C. R. Acad. Sc.*, CXLIX, 6 sept. 1909, p. 486.

Nicolle (Ch.), Conor (A.) et Conseil (E.). — Sur quelques propriétés du virus exanthématique. *C. R. Acad. Sc.*, 17 octobre 1910, p. 685-688.

Nicolle (Ch.) et Blaizot (L.). — Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique pratiquées à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1915. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, IX, 1916, p. 127-134.

Nicolle (Ch.), Blaizot (L.), Potel (R.), Poirson (H.). — Nouvelles études sur le typhus exanthématique pratiquées à l'Institut Pasteur de Tunis et dans les formations sanitaires de la Régence. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, IX, 1916, p. 215-290.

Nicolle (Ch.) et Blaizot (L.). — Sur la préparation d'un sérum anti-exanthématique expérimental et ses premières applications au traitement du typhus de l'homme. *Ann. Inst. Pasteur*, XXX, 1916, p. 446-496.

Nicolle (Ch.). — Essai de vaccination préventive dans le typhus exanthématique. *C. R. Acad. Sc.*, CLXIII, 1916, p. 38 et *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, IX, 1916, p. 241-244.

Nicolle (Ch.) et Blaizot (L.). — Sur la préparation d'un sérum anti-exanthématique expérimental et ses premières applications au traitement du typhus de l'homme. *C. R. Acad. Sc.*, CLXII, 3 avril 1916, p. 525.

Nicolle (Ch.). — État de nos connaissances expérimentales sur le typhus exanthématique. *Bulletin de l'Inst. Pasteur*, XVIII, 1920, p. 1-12.

Nicolle (Ch.). et Conseil (E.). — Production d'un sérum expérimental préventif du typhus exanthématique. *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, XIV, 1925, pp. 355-383.

Nicolle (Ch.), Sparrow (H.) et Conseil (E.). — Vaccination préventive de l'homme contre le typhus exanthématique par inoculations répétées de petites doses de virus. Étapes et solution du problème. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XVI, 1927, p. 1.

Nicolle (Ch.) et Sparrow (H.). — Application au cobaye et à

l'homme de la méthode de vaccination contre le typhus exanthématique par l'emploi d'intestins phéniqués de poux (méthode de Weigl). *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XXI, 1932, p. 25-31.

Noguchi (H.). — Immunity studies of Rocky Mountain spotted fever. II. Prophylactic inoculations in animals. *Jl. Exp. Med.*, XXXVIII, 1923, p. 605.

Noguchi (H.). — Prophylactic inoculation against Rocky Mountain spotted fever. *Special Bull.*, nº 26, *Montana St. Bd. Health* 1923, p. 44-47.

O'Donnell (F.-J.). — Control work : Rocky Mountain spotted fever control districts, Bitter root Valley, for the biennium ending december 31, 1932. *The Montana State Board of Entomology*, *9th bienn. Rep.* 1931-32.

Olitsky (P.-K.). — Immunologic studies in typhus exanthematicus. *Jl. of Immunol.*, juin 1917, p. 363-373.

Otto et Rothacker. — Zur Fleckfieberschutzimpfung. *Deut. mediz. Wochenschr.*, 16 janvier 1919, p. 57-59.

Otto (R.) et Papamarku (P.). — Chemotherapeutische Versuche beim experimentellen Fleckfieber des Meerschweinchens. *Deut. mediz. Wochenschr.*, 27 mai 1930, p. 593.

Otto (R.) et Munter (H.). — Beiträge zur Immunität beim experimentellen Flackfieber des Meerschweinchens. *Zeitschr. f. Hyg.*, CIV, 1925, p. 408.

Parker (R. R.). — Vaccination against Rocky Mountain spotted fever. *7th Bienn. Rep. Montana St., Bd. entomol. Great Falls*, 1927-28, 1929, p. 68-69.

Parker (R.-R.). — Some precautions against Rocky Mountain spotted fever. *Publ. Health Rep.*, XLVIII, 5 mai 1933.

Parker (R.-R.) et Davis. — Protective value of convalescent sera of São-Paulo exanthematic typhus against virus of Rocky Mountain spotted fever. *Publ. Health Rep.*, XLVIII, 1933, p. 501.

Parker (R.-R.). — Rocky Mountain spotted fever and boutonneuse fever. A study of their immunological relationship. *Publ. Health Rep.*, XLVIII, 1933, p. 507.

Parker (R.-R.) et Davis (G.-E.). — Further studies on the relationship of the viruses of Rocky Mountain spotted fever and

São-Paulo exanthematic typhus. *Publ. Health Rep.*, XLVIII, 1933, p. 839.

Parker (R.-R.). — Certain phases of the problem of Rocky Mountain spotted fever. *Arch. of Pathol.*, XV, 1933, p. 398-429.

Paroda (M.-A.) et Varela (G.). — Contribucion experimental al estudio de la vaccina contre el tifo exanthematico. *Bol. Inst. de Hig. del Dep. Salub. Pub.*, mai 1932, p. 6.

Raubitschek (R.). — Die Behandlung der Flecktyphus mit normalen Pferdeserum. *Wien. klin. Wochenschr.*, XXVIII, 1915, p. 706.

Raymond. — Essais de sérothérapie contre le typhus exanthématique. *Bull. Acad. Méd. de Paris*, 1893.

Ricardo (J.). — La famille typho-exanthématique. *Office intern. Hyg. Publ., Bull.*, XXV, 1933, p. 289.

Ricketts (H.-T.). — Investigations on the cause and means of prevention of Rocky Moutain spotted fever carried on during 1907 and 1908. *4th Bienn. Rep. Montana St. Bd. Health Helena* 1907-1908, 1909, p. 77-86.

Ricketts (H.-T.) et Gomez (L.). — Studies on immunity in Rocky Mountain spotted fever. *Jl. Infect. Dis.*, V, 1908, p. 221-244.

Ricketts (H.-T.) et Wilder (R.-M.). — The transmission of the typhus fever of Mexico (Tabardillo) by mean of the louse (*Pediculus vestimenti*). *Jl. Amer. Med. Assoc.*, 16 avril 1910, p. 1304-1307.

Ricketts (H. T.) et Wilder (R. M.). — The relation of typhus fever (Tabardillo) to Rocky Mountain spotted fever. *Arch. of int. Med.*, V, avril 1910, p. 361-370.

Ricketts (H.-T.). — Some aspects of Rocky Mountain spotted fever as shown by recent investigations (Carpenter lecture) *Med. rec.*, N. Y., 1909, LXXVI, pp. 843-855. See also : Contribution to Med. Science, Ricketts. *Univ. of Chicago Press*, 1911, pp. 373-408.

Da Rocha-Lima (H.). — Untersuchungen über Fleckfieber. *Münch. med. Wochen.*, nº 39, 1916, p. 1381.

Da Rocha-Lima (H.). — Schutzimpfungsversuche gegen Fleckfieber. *Münch. mediz. Wochenschr.*, 24 décembre 1918.

Rosenberger (G.). — Ueber die Technik der Herstellung des

Schutzimpfstoffes gegen Fleckfieber nach Rocha Lima in der Modifikation und Praktik von Weigl. *Arch. f. Schiffs-u. Trop. Hyg.*, XXVI, 1922, p. 129.

Rucker (W.-C.). — The problem of Rocky Mountain spotted fever. *Milit. Surg.*, Washington, 1911, p. 11.

Ségal (J.). — Essai de traitement du typhus exanthématique par l'injection de liquide céphalo-rachidien du malade. *Presse médicale*, 25 février 1920.

Sparrow (H.). — Étude expérimentale sur le typhus exanthématique. Procédé efficace d'immunisation par le virus vivant. *C. R. Soc. Biol.*, XCI, 1924, p. 1342.

Sparrow (H.). — Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique poursuivies à l'Institut Pasteur de Tunis. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XVI, 1927, p. 33-58.

Spencer (R.-R.) et Parker (R.-R.). Rocky Mountain spotted fever : vaccination of monkeys and man. *Publ. Health Rep.*, XL, n° 41, 1925, p. 2159.

Spencer (R.-R.) et Parker (R.-R.). — Prophylactic vaccination against Rocky Mountain spotted fever. *6th. Bienn. Rep. Montana State Bd. Ent.*, 1927, p. 29.

Spencer (R.-R.) et Parker (R.-R.). — Studies on Rocky Mountain spotted fever. *Public Health Service, Hygienic Lab. Bull.*, n° 154, janvier 1930.

Tchang (J.) et Cajdos (S.). — Studies on typhus fever in China. *The catholic Univers. Press.*, Peiping, janvier 1933.

Thoinot (L.). — Typhus exanthématique. *Presse médicale*, 17 avril 1915.

Walkier. — Le traitement du typhus exanthématique par les injections intraveineuses du tartrate d'antimoine. *Lekarz wojskowy* (en polonais), n° 29, 1921.

Weigl (R.). Recherches sur *Rickettsia prowazecki* (en polonais) *Przglad. epidemjol*, 1, 1920, p. 4-15.

Weil (E.) et Breinl (F.). — Untersuchungen über die experimentelle Fleckfieberinfektion und Immunität. *Zeitschr. f. Immunitätsf., I, Orig.*, XXXVII, 1923, p. 441-552.

Weil (E.) et Breinl (F.). — Ueber das Verhalten des Fleckfiebervirus im Organismus der Kleiderlaus. *Zeitschr. f. Immunitätsf., I, Orig.*, XXXIX, 1924, p. 330-363.

Weigl (R.). — Die Methoden der aktiven Fleckfieber-Immunisierung. *Bull. Acad. polonaise Sc. et Lett., Classe de Méd.*, 1930, p. 52-62.

Weigl (R.). — Comportement du virus de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses dans l'organisme du pou. *C. R. Soc. Biol.*, CIII, 1930, p. 823.

Wolbach (S.-B.). — Studies on Rocky Mountain spotted fever. *Jl. Med. Res.*, XLI, 1919, p. 1-197.

Zdanowicz. — Note du directeur de l'Institut d'État pour la production de la lymphe vaccinale, à Varsovie, communiquée par le Dr W. Chodzko, délégué de la Pologne. *Bull. Office intern. Hyg. Publ.*, XXV, 1933, p. 1039.

Zielinski (K. von). — Ein neues therapeutisches Vorgehen beim Fleckfieber. *Berlin. klin. Woch.*, 11 mars 1918, p. 233.

Zinsser (H.) et Castaneda (R.). — Studies on typhus fever. *Jl. exp. Med.*, LII, 1930, p. 649 et 865. *Ibid.*, LIII, 1931, p. 325 et 493. *Ibid.*, LIV, 1931, p. 11.

Zinsser (H.) et Castaneda (R.). — Studie on typhus fever. IX. On the serum reactions of Mexican and European typhus *Rickettsia*. X. Further experiments on active immunization against typhus fever with killed *Rickettsia*. XI. A report of the properties of the serum of a horse immunized with killed formolinized *Rickettsia*. *Jl. Exp. Med.*, LVI, 1932, p. 755 et LVII, 1933, p. 381 et 391.

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. Bussière. — 18-6-1934